

# Riesgos para el ambiente y la salud humana con el uso de formulaciones de glifosato para el control de la producción de coca en Colombia: Síntesis y conclusiones.

Keith R Solomon<sup>1</sup>, E J P Marshall<sup>2</sup>, Gabriel Carrasquilla<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Centre for Toxicology and Department of Environmental Biology, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canada, <sup>2</sup>Marshall Agroecology Limited, Barton, Winscombe, Somerset, United Kingdom, y

<sup>3</sup>Facultad de Salud, Universidad del Valle, Colombia.

Gran parte de la cocaína del mundo se produce en Latinoamérica y la mayoría de ella proviene de Colombia. El control de las plantas de coca de las cuales se obtiene la cocaína (*Erythroxylum coca* and *E. novogranatense*) ha sido objeto de esfuerzos y gastos considerables. Las autoridades en Colombia, como en muchos otros países, adelantan programas para la erradicación de las plantaciones y se involucran además en proyectos de desarrollo rural para la sustitución de los cultivos ilícitos de esta planta por otros alternativos. Como parte del esfuerzo para controlar la oferta iniciado en la década de 1970, en 1997 comenzó en Colombia un programa de erradicación mediante aspersión aérea utilizando el herbicida glifosato. En 2007, el área total sembrada con coca era de 99.000 ha y el área acumulada de coca asperjada con glifosato fue de 156.134 ha, 11% menos que en 2006 (UNODC 2008).

El programa de erradicación mediante aspersión ha generado interés y atención considerables en Colombia y otros países, particularmente en términos de los riesgos potenciales para el hombre y para el medio ambiente, relacionados con el uso del glifosato para controlar las plantas. A solicitud de la Organización de Estados Americanos, en 2005 fue finalizada una revisión científica independiente por parte de un panel de expertos (Solomon et al., 2005).

Recibido XXXX; aceptado XXXXX.

© Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos, 2009. Este trabajo fue preparado como parte del Estudio titulado "La Producción de Drogas Ilícitas, el Medioambiente y la Salud Humana," financiado con contribuciones de los Gobiernos de Colombia y de los Estados Unidos de América. Las conclusiones y opiniones expresadas en el mismo pertenecen a los autores y no necesariamente representan las de la Organización de los Estados Americanos o su Secretaría General, la cual, a la fecha de adquisición de los derechos de autor, no ha formulado ninguna opinión respecto de aquellas.

Dirección de correspondencia: Keith R Solomon, Centre for Toxicology and Department of Environmental Biology, University of Guelph, Guelph, ON, N1G2W1. E-mail: [ksolomon@uoguelph.ca](mailto:ksolomon@uoguelph.ca)

Esta revisión, publicada en la literatura científica en 2007, encontró, que para ese entonces, lo que se sabía acerca de la toxicidad del glifosato y de sus productos formulados no sugería riesgos significativos para el hombre ni para la mayoría de la fauna silvestre (Solomon et al., 2007b). Además de evaluar los efectos tóxicos del programa de erradicación mediante aspersión, la revisión mostró que algunos de los productos químicos utilizados en la producción y refinamiento del producto final, hidrocloreto de cocaína, ofrecían riesgos potenciales para el hombre y el medio ambiente (CICAD/OAS 2004, 2005, Solomon et al., 2007a). Por otra parte, la revisión primaria encontró muchos interrogantes y temas importantes. Los temas ambientales claves que se identificaron, en la relación entre la producción de coca y el programa de aspersión, incluían la influencia de los procedimientos y condiciones de aspersión en la deriva y en la toxicidad de la mezcla de aspersión para los anfibios, con interrogantes secundarios relacionados con productos y mezclas alternativos que pudieran poseer menor riesgo para los anfibios y para su distribución (Solomon et al., 2007b). Otros interrogantes surgieron también, como fue el caso de un reporte reciente en la literatura sobre los efectos del uso del glifosato en humanos (Paz-y-Miño et al., 2007), que sugería que la deriva de la aspersión de Colombia estaba afectando a las personas en Ecuador a varios kilómetros de distancia de la frontera.

Como resultado de estos interrogantes, se iniciaron varios estudios para recolectar datos y probar hipótesis específicas. Estos estudios finalizaron y se publican en una serie de artículos de este número del Journal of Toxicology and Environmental Health. Este artículo es una síntesis de los resultados y los pone en contexto con otras publicaciones recientes sobre el programa de aspersión y los efectos del glifosato en el ambiente y la salud humana. Como es usual en todas las evaluaciones de riesgo (USEPA 1998), esta síntesis se refiere a las exposiciones y a los efectos y toma datos de los artículos para integrar las observaciones en una síntesis y evaluación de riesgos.

## EXPOSICIONES AMBIENTALES

Por ser la exposición el principal determinante del riesgo, el primer artículo de la serie se refiere a la deriva de la aspersión (Hewitt et al., 2009). Una de las preguntas básicas a responder en este artículo se relacionaba con el efecto de las condiciones de la aspersión en el tamaño de la gota y en el potencial de deriva. Hasta hace poco, las aeronaves utilizadas para la aspersión de erradicación en Colombia eran las OV-10 y AT 802, sin embargo, la única en uso actualmente es la AT 802 (Policía Nacional de Colombia, comunicación personal, sep 2008). La velocidad durante la aplicación de la aspersión es 333 km/h para la OV-10 y 274 km/h para la AT 802, ambas superiores a las velocidades utilizadas en las aplicaciones convencionales de aspersiones agrícolas (~200 km/h). Se esperaba que la mayor velocidad de estas aeronaves, requerida para evitar peligros como el de ser atacados con disparos por parte de los cultivadores ilícitos, aumentara la velocidad del aire y la fricción en las boquillas de aspersión. Esto a su vez, aumentaría la formación de pequeñas gotas, con una mayor propensión a la deriva y a ocasionar daños fuera de la zona objeto. Actualmente, la caracterización de la exposición se lleva a cabo utilizando modelos como el AGDISP (Bilanin et al., 1989) y el AgDRIFT (Hewitt et al., 2001) para predecir el depósito de la aspersión de plaguicidas aplicados por vía aérea en el objetivo y fuera de éste. No obstante, se carece de datos sobre el tamaño de las gotas, en las condiciones de Colombia, para alimentar los modelos.

Los datos sobre el espectro de tamaños de las gotas se obtuvieron en Australia, en un túnel de viento especial, en el cual se pudo obtener una velocidad del aire apropiada. Los datos obtenidos se utilizaron posteriormente para modelar la deriva de la aspersión respecto a los organismos sensibles (Hewitt et al., 2009). Estos resultados mostraron que la mezcla del tanque de Glyphos® y Cosmo-Flux®, tal como se emplea en Colombia, produce gotas con una mediana de diámetro ( $D_{v0.5}$ ) de 128 a 140  $\mu\text{m}$ , clasificadas como aspersiones finas a muy finas. El modelaje de la deriva de la aspersión utilizando AgDRIFT mostró que las gotas de la aspersión no se evaporarían tan rápido como las de la mayoría de aspersiones agrícolas de tamaño similar, debido a la gran proporción de componentes no volátiles (ingredientes activo e inerte del adyuvante). Así, aún en las peores condiciones de viento cruzado de 9,3 km/h, el potencial de una deriva de mayor rango fue muy bajo y la mayor parte de la que se pudiera presentar, se depositaría relativamente cerca del corredor de aplicación. Adicionalmente, la deriva sólo va a ocurrir en el sentido del viento y con velocidades de viento menores que el máximo modelado, la distancia de la deriva sería menor. Con base en el peor

de los casos de deriva de la aspersión a diferentes distancias del corredor de aplicación, se estimó y comparó la exposición de plantas y organismos en aguas poco profundas (15 cm de profundidad) con la distribución de sensibilidad de la especie de los valores de toxicidad de las formulaciones de glifosato en plantas y anfibios, el grupo de animales más sensible.

Con base en la deriva modelada y en las concentraciones del 5° centil, que serían protectoras del 95% de las plantas, las zonas no asperjadas de amortiguación (distancia desde el extremo del brazo del aspersor registrada electrónicamente  $\pm 5\%$ ) apropiadas para la aspersión de coca fueron de 50 m a 120 m. Estas zonas amortiguadoras adicionalmente son protectoras de las plantas, ya que se ha observado que, a dosis de aplicación bajas, el glifosato estimula el crecimiento de las plantas (Velini et al., 2008), lo cual, aún en el largo plazo, no disminuye la producción (Cedergreen 2008).

La zona de amortiguación equivalente para la protección de los anfibios en aguas no profundas fue de 5 m, la cual, como se discute más adelante, es conservadora porque la adsorción del glifosato y los formulantes de la mezcla por los sedimentos y el material particulado reduce aún más las exposiciones y por consiguiente, el riesgo. La baja toxicidad del glifosato y sus formulaciones para los mamíferos (ver las revisiones de Williams et al., 2000, Solomon et al., 2007b, y más adelante) sugiere que las aplicaciones aéreas no son un problema para los transeúntes, incluso para aquellos que están cerca del corredor de aspersión. La afirmación de que la deriva de la aspersión en varios km dentro de Ecuador está afectando adversamente a los seres humanos (Paz-y-Miño et al., 2007) no es sustentada por estas observaciones, ya que las exposiciones serían extremadamente bajas. Por ejemplo, a 1 km del corredor de aspersión, el depósito sería entre 1 y 0,1 g de glifosato a.e./ha, equivalente a 0,57 a 0,06  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso corporal, suponiendo un área total de piel expuesta en una persona desnuda de 70  $\text{kg}$  de 2  $\text{m}^2$  y un 2% de penetración (Solomon et al., 2007b). Este valor está entre 175 y 1.750 veces por debajo de la dosis de referencia crónica de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  determinada por la US EPA (2008) y entre 3.500 y 58.000 veces por debajo del nivel aceptable de exposición para el operador (AOEL, por su sigla en inglés) de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  (IUPAC 2009).

## EFFECTOS EN EL MEDIO AMBIENTE

Respecto a los efectos sobre los organismos en el ambiente, la revisión inicial (Solomon et al., 2007b) observó que los anfibios parecían relativamente más sensibles a las formulaciones de glifosato que otros animales acuáticos. Sin embargo, no había datos para la mezcla de Glyphos® y Cosmo-Flux® utilizada en Colombia para la erradicación de la coca. También se

observó que muchos otros plaguicidas eran utilizados en la producción de coca y que éstos podían representar riesgos significativos para los humanos y los organismos no blanco en el medio ambiente (Solomon et al., 2007a). En el escenario del peor de los casos de exposición y con un índice basado en la dosis de referencia, algunos de los compuestos químicos utilizados por los productores, particularmente los insecticidas organofosforados, tenían índices de riesgo 2.000 veces mayores que los de la aspersión para erradicación (Solomon et al., 2007a). En este número aparece publicado un refinamiento de este abordaje que se centró en los anfibios (Brain & Solomon 2009) y confirmó el mayor peligro para ellos, determinado por los compuestos químicos utilizados para la producción de coca. Para algunas especies de anfibios larvales la sensibilidad a algunos plaguicidas (principalmente insecticidas) fue de 10 a 1.000 veces mayor que la calculada para los peores casos de exposición y los riesgos fueron mucho mayores que los de la mezcla de aspersión para la erradicación. Adicionalmente, se identificó la destrucción del hábitat, como el caso de los bosques talados para la producción de coca o para cultivos de alimentos, como otra amenaza importante para los anfibios (Brain & Solomon 2009, Lynch & Arroyo 2009).

Debido a la falta de datos sobre la susceptibilidad de los anfibios a la mezcla de Glyphos® y Cosmo-Flux® empleada en las aspersiones de erradicación, también resultó una orientación hacia la recolección de datos adicionales. Un estudio de laboratorio inicial con la rana de uñas africana, *Xenopus laevis*, (Wildlife International 2006a, b) mostró que la mezcla era un poco menos tóxica que los valores reportados para otras formulaciones de glifosato. La LC50 para la mezcla que se utiliza en la coca fue el equivalente de 1.100 (IC 95%; 560-2.300) µg de glifosato a.e./L, mientras que la LC50 más baja reportada previamente para el glifosato formulado (Vision®) en la misma especie de ranas fue de 800 µg a.e./L (Edgington et al., 2004). Este hallazgo generó dos preguntas. La primera, fue si había formulaciones alternas de glifosato potencialmente menos tóxicas para las ranas pero tan efectivas como la mezcla actualmente utilizada para el control de la coca y, la segunda, si las ranas colombianas eran, en general, más o menos sensibles al glifosato formulado que otras especies probadas en otras regiones.

Para investigar la eficacia de las otras formulaciones de glifosato en la coca, se llevaron a cabo ensayos de campo en el Departamento del Tolima, Colombia (Marshall et al., 2009). Las plantas de coca (*E. coca*) fueron cultivadas desde su estado de plántula hasta 75 cm de altura y luego fueron asperjadas con una variedad de formulaciones de glifosato y diferentes adyuvantes, utilizando un aspersor terrestre experimental. Se hicieron evaluaciones de la vitalidad,

altura y biomasa (peso fresco) tres semanas después de la aplicación. Se evaluó el rebrote de las plantas, nueve semanas después del tratamiento. Aún mezclado con adyuvantes, el glifosato no formulado aplicado como producto Rodeo® proporcionó un menor control de la coca que dos productos formulados, Roundup Biactive® (de Europa) y la formulación actualmente utilizada en las aspersiones para erradicación, Glyphos®. En general, estos últimos dos productos tuvieron buen comportamiento sin adyuvantes adicionados, proporcionando control similar al de la mezcla Glyphos® y Cosmo-Flux® actualmente utilizada en Colombia. Hubo alguna evidencia de que el adyuvante Silwet L-77®, y en menor grado, Mixture B® (del Reino Unido) ocasionaron la aparición más temprana de síntomas de daño. También hubo indicios de que las dosis de glifosato menores de 3,7 kg a.e./ha podían proporcionar un control en el rango del 95%. Al considerar también que el glifosato inhibe la producción de cocaína en las plantas de coca (Casale & Lydon 2007), puede ser posible el control efectivo de la producción de droga con dosis de aplicación más bajas. Estos resultados también ilustran que hay posibles alternativas para los productos actualmente utilizados, una de las cuales, Roundup Biactive®, ha demostrado ser menos tóxico para los anfibios (Mann et al., 2003). Antes de utilizar estos productos, se requieren ensayos de campo para evaluar la influencia de las diferentes condiciones ambientales, variedades de coca y procedimientos de aplicación aérea. De requerirse un adyuvante diferente, Silwet L-77® y Mixture B® serían buenos candidatos para evaluación adicional, incluyendo la toxicidad en organismos no blanco.

Para responder a la pregunta de la sensibilidad de las especies de ranas de Colombia al glifosato formulado, se llevó a cabo una serie de bioensayos en renacuajos en condiciones de laboratorio (Bernal et al., 2009b) y en el campo, así como en estadios terrestres de ranas (Bernal et al., 2009a). Se realizaron ensayos de laboratorio en recipientes de vidrio y en ausencia de sedimentos y material particulado. Los valores de LC50 para las ocho especies probadas (renacuajos en estadio 25 de Gosner de *Scinax ruber*, *Dendrosophus microcephalus*, *Hypsiboas crepitans*, *Rhinella granulosa*, *R. marina*, *R. typhonius*, *Centrolene prosoblepon*, y *Engystomops pustulosus*) variaron de 1.200 a 2.780 µg de glifosato a.e./L. Estos valores sugieren que la sensibilidad de estas especies a las formulaciones de glifosato de tipo Roundup®, es similar a las observadas en otras especies tropicales y templadas de ranas de las cuales se han publicado datos en la literatura. La toxicidad de la mezcla de Glyphos® y Cosmo-Flux® utilizada en la aspersión de la coca probablemente fue determinada en el Glyphos® por el surfactante, ya que la adición de Cosmo-Flux® no aumentó la toxicidad por encima de los valores

reportados en otras ranas en ensayos que utilizaron Vision® y Roundup® (mencionados previamente), dos formulaciones similares utilizadas en Norteamérica. Cosmo-Flux® es de baja toxicidad para los peces, con LC50 de 4.417 mg de formulación/L (Rondón-Barragán et al., 2007). La sensibilidad similar de esas especies de ranas tropicales a las de regiones templadas es consistente también con observaciones en otros plaguicidas y otros organismos (Maltby et al., 2005) y por consiguiente, para efectos de evaluación del riesgo, permite la combinación de los datos colombianos con los de otras regiones.

En contraste con las observaciones de laboratorio, los ensayos de toxicidad llevados a cabo en renacuajos en estadio 25 de Gosner en condiciones de campo, en microcosmos de 15 cm de profundidad, con una capa de tres centímetros de sedimento, mostraron una sensibilidad reducida. Los microcosmos fueron asperjados con la mezcla de Glyphos® y Cosmo-Flux® utilizada en la aspersión de erradicación. La mortalidad >50% sólo se observó en las especies probadas, cuando las dosis de aplicación fueron >2 veces la dosis normal de aplicación de 3,69 kg de glifosato a.e./ha. Los valores de LC50 estuvieron entre 8,9 y 10,9 kg de glifosato a.e./ha (equivalente a las concentraciones nominales iniciales de 5.963 a 7.303 µg de glifosato a.e./L en el microcosmos). Estos resultados mostraron que la toxicidad de la mezcla de aspersión está reducida en presencia de sedimentos y particulados en la columna de agua. Aunque no fue posible medir las concentraciones de glifosato en estos sistemas, la reducción en la toxicidad es similar a la observada por otros autores (Tsui & Chu 2003, 2004, Tsui et al., 2005, Tsui & Chu 2008) para el producto formulado y también para el surfactante POEA, el cual contribuye a la mayor toxicidad de la formulación (Wang et al., 2005). En estos ensayos, la disminución en la toxicidad se atribuyó a la disminución en la exposición, resultante de la absorción en los sedimentos y/o de la descomposición microbiana. De esta manera los riesgos de las aspersiones de erradicación utilizadas en Colombia para las ranas larvales (que representan a los organismos acuáticos sensibles) se reducirían por la absorción en los sedimentos bajo condiciones de campo y los anfibios en sistemas acuáticos poco profundos (≈ 15 cm de profundidad y en teoría los más vulnerables) estarían en riesgo bajo, aún con aspersión directa.

En bioensayos en los que se expusieron ranas en estadios terrestres (juveniles y adultos) a una aspersión directa de la mezcla Glyphos® - Cosmo-Flux®, los valores LC50 variaron entre 4,5 y 22,8 kg a.e./ha y todos ellos estuvieron por encima de la dosis de aplicación de 3,7 kg a.e./ha para las aspersiones de erradicación. Estos estudios fueron llevados a cabo bajo condiciones reales, con suelo y lecho de hojas en el fondo de las cámaras de exposición, un sistema de

exposición diferente a los utilizados en otros estudios que le han atribuido una gran toxicidad al glifosato formulado (Relyea 2005). Las observaciones de Relyea (2005) en ranas adultas han sido el resultado de cálculos incorrectos de exposiciones; así como los resultados reportados por Bernal et al. (2009a) han sido consistentes con los de Mann y Bidwell (1999), quienes observaron que los estadios terrestres adultos y juveniles de la rana australiana, *Crinia insignifera*, era menos sensibles a Roundup® que los renacuajos. Las conclusiones generales de estos ensayos en ranas colombianas son que, aún en las condiciones del peor de los casos de exposición, la mezcla de Glyphos® y Cosmo-Flux® utilizada para el control de la coca en Colombia es de riesgo bajo o insignificante para los estadios acuáticos y juveniles terrestres de las ranas.

Para ofrecer información de referencia de los anfibios y su distribución, en relación con la producción de coca y la erradicación aérea en Colombia, se caracterizaron más de 53.000 registros de anfibios en el Instituto de Ciencias Naturales (ICN) (Bogotá) (Lynch & Arroyo 2009). Los análisis se basaron en la cercanía de los registros del museo con los lugares donde se están produciendo los cultivos ilegales y en el subconjunto de ellos que han sido asperjados con glifosato. Se utilizó el software ARC MAP para poder medir las distancias entre los lugares de recolección de las ranas, los campos de coca conocidos y las áreas donde se habían llevado a cabo aspersiones aéreas (Lynch & Arroyo 2009).

Con base en datos de localización de anfibios recolectados en Colombia, se encontró registro de 193 especies (28% de la diversidad nacional) de ranas y sapos en lugares en el perímetro de 10 km de las áreas donde se cultiva la coca. Los registros en los campos de coca o cerca de ellos incluían 13 de 15 familias de ranas y sapos conocidos en Colombia. Solamente Ceratophryidae y Pipidae no fueron reportados en estas localizaciones y no estarían en riesgo. Para ocho especies (*Dendrobates truncatus*, *Craugastor raniformis*, *Pristimantis gageae*, *Smilisca phaeota*, *Elachistocleis ovale*, *Hypsiboas crepitans*, *Trachycephalus venulosus*, y *Pseudis paradoxa*) seleccionadas por representar algunas preferencias de hábitat y estrategias del ciclo de vida asociadas a la coca, grandes áreas de su distribución estaban fuera de las regiones productoras de coca y las poblaciones como un todo estaban en bajo riesgo de exposición. Para un limitado número de especies que difícilmente entran a territorio colombiano, las consecuencias de la producción de coca pueden ser más serias y pueden haber puesto en peligro a algunas especies de ranas. Entre éstas se encuentran *Ameerega bilingua*, *Dendropsophus bifurcus*, *Eleutherodactylus colomai*, *E. degener*, *E. diadematus*, *E. quaquaversus*, *E. variabilis*, *Trachycephalus jordani*. Otras especies pueden estar

en riesgo, pero la cifra exacta se desconoce debido a la poca investigación que se ha hecho en estas áreas en los últimos 30 años. Como estas especies se encuentran en Ecuador, se asume que allí persisten poblaciones sanas.

En general, los riesgos de los plaguicidas utilizados para las aspersiones de erradicación deben ser contextualizados con la mayor toxicidad de otros productos utilizados por los productores (Brain & Solomon 2009) y con la sensibilidad de las ranas colombianas a la mezcla de glifosato y Cosmo-Flux®, utilizada en la aspersión aérea para erradicación. Algunos ensayos de toxicidad en el laboratorio mostraron que las especies colombianas en estadio larval acuático no son diferentes en su sensibilidad, al compararlas con ranas de otros lugares (Bernal et al., 2009b). Al probarlas en condiciones reales, en aguas no profundas (15 cm de profundidad) en presencia de sedimento y particulados que van a absorber el glifosato y el surfactante más tóxico, disminuyó la toxicidad (Bernal et al., 2009a) determinando un menor riesgo. En contraste, algunos de los productos utilizados por los productores pueden estar más biodisponibles en el medio ambiente y el riesgo a ellos no puede ser mitigado. Los estadios terrestres fueron menos susceptibles que los estadios acuáticos (Bernal et al., 2009a). El modelaje de la deriva de la aspersión aérea para erradicación (Hewitt et al., 2009) mostró muy poca exposición en el sentido del viento a la mezcla de glifosato y Cosmo-Flux®, a distancias superiores a 30 m. Con base en datos de toxicidad de laboratorio, los estadios larvales de las ranas sólo estarían en riesgo si estuvieran en aguas superficiales a menos de 5 m del corredor de aspersión. Sin embargo, en condiciones de exposición en el campo, la interceptación por el follaje y la absorción en los suelos y sedimentos reduce aún más la exposición y el riesgo, incluso en la aspersión directa de las aspersiones de erradicación, es bajo a insignificante.

## EFFECTOS EN HUMANOS

En revisiones anteriores del riesgo del glifosato en humanos, se concluyó que el ingrediente activo y el producto formulado (Roundup®) presentan bajo riesgo para el hombre cuando se utilizan en agricultura o para el manejo de la vegetación (Williams et al., 2000) o para la erradicación de la coca en Colombia (Solomon et al., 2007b). El primer artículo de esta serie, sobre los potenciales efectos en la salud humana del uso de Glyphos® y Cosmo-Flux® para la erradicación de la coca, trata el tema de los posibles efectos reproductivos del programa de aspersión en Colombia (Sanin et al., 2009). Este tema fue identificado como una posible respuesta a los reportes iniciales de asociación entre los plaguicidas y los desenlaces reproductivos. El trabajo de Arbuckle et al. (2001) reportó aumentos moderados en el riesgo de

aborto temprano cuando hubo exposiciones preconcepcionales auto reportadas a herbicidas ácido fenoxiacético y mayores riesgos asociados entre el aborto tardío y la exposición preconcepcional auto reportada a glifosato. En otro estudio, Curtis et al. (1999) reportaron una asociación positiva (disminución en la fecundidad de 20% o mayor) medida durante el tiempo para quedar en embarazo (TTP), cuando los dos miembros de la pareja reportaron exposición a actividades relacionadas con plaguicidas, uno de los cuales fue glifosato.

El estudio en Colombia se llevó a cabo para probar si había asociación entre el uso del glifosato aplicado por aspersión aérea para la erradicación de cultivos ilícitos (cocaína y amapola) y el tiempo para quedar en embarazo (TTP) en las mujeres en edad fértil. Se trató de un estudio retrospectivo, de cohorte, con un índice de exposición ecológica relacionado con áreas de residencia con diferentes usos de glifosato. En el estudio se incluyeron los primeros embarazos de 2.592 mujeres en edad fértil, de cinco regiones. Las mujeres fueron encuestadas respecto a su potencial reproductivo y a predictores para el tiempo para quedar en embarazo relacionados con el estilo de vida y la historia laboral. Los resultados mostraron que había diferencias entre regiones en el tiempo para quedar en embarazo. En Boyacá, una región con cultivos tradicionales sin aspersión con glifosato para erradicación (erradicación manual), tuvieron el menor riesgo y fueron la región de referencia. La Sierra Nevada, un área control con agricultura orgánica y sin uso de plaguicidas; Putumayo, donde producen cultivos ilícitos y tienen programa intensivo de erradicación mediante aspersión; y el Valle del Cauca, una región productora de caña de azúcar, donde el glifosato y otros químicos han sido utilizados por más de 30 años, tuvieron el mayor riesgo de un TTP prolongado, siendo el mayor riesgo el del Valle del Cauca (Sanin et al., 2009).

La clasificación de la exposición en el estudio se hizo según el lugar de residencia. Las participantes no expuestas fueron aquellas que vivían en la región donde se producían cultivos orgánicos, quienes, además, no reportaron en la encuesta ningún uso de plaguicidas. En los cuatro Departamentos restantes, había exposición no sólo a glifosato, sino también a otros herbicidas y plaguicidas. Aunque el lugar de residencia no es un sustituto exacto de la exposición a plaguicidas y puede generar errores en la clasificación (Arbuckle et al., 2004), esta evaluación ecológica fue útil para explorar, a nivel poblacional, si había una asociación entre la exposición supuesta (aspersión aérea de glifosato) y el resultado (Ritter et al., 2006). Los plaguicidas, en general, probablemente tampoco son la causa de las diferencias observadas. Se encontraron grandes diferencias en el TTP en dos regiones con uso intenso a moderado de plaguicidas, el Valle del Cauca y

Boyacá. Las diferencias ecológicas observadas quedaron sin explicación, pero pudieron ser causadas por las exposiciones a diferentes factores ambientales, por la historia de programas de anticoncepción en la región o por tensión psicológica. Se requieren estudios futuros que examinen estas causas alternas.

Los estudios epidemiológicos no han mostrado relaciones consistentes o fuertes entre las exposiciones al glifosato y los resultados de salud. El glifosato y sus formulaciones han sido ampliamente investigados en lo referente a sus posibles efectos adversos en humanos (Williams et al., 2000). Ha habido reportes de que tienen una baja toxicidad para diferentes especies animales. Los estudios de alimentación prolongada no han mostrado evidencia de carcinogenicidad o de algún otro efecto relevante a largo plazo (USEPA 1993, World Health Organization International Program on Chemical Safety 1994). Glifosato IA y Roundup® han sido ampliamente probados para genotoxicidad en un amplio rango de sistemas *in vitro* e *in vivo*, evaluando diferentes indicadores finales genéticos (mutación genética, mutación de cromosomas, daño y reparación del ADN) en bacterias y células somáticas de mamíferos (Williams et al., 2000). Aunque fueron reportados efectos en algunos estudios *in vitro*, se concluyó que el glifosato y sus formulaciones, *in vivo*, no eran genotóxicas (Rank et al., 1993, Bolognesi et al., 1997, Gebel et al., 1997, Grisolia 2002), resultado acorde con la observación general de que los adyuvantes en la formulación pueden ser más tóxicos para los animales que el glifosato mismo (Giesy et al., 2000, Williams et al., 2000, Richard et al., 2005).

En un artículo reciente fue reportada evidencia de daños en el ADN de linfocitos periféricos de un pequeño grupo de individuos expuestos a glifosato en la frontera ecuatoriana (Paz-y-Miño et al., 2007). Los problemas en el diseño del estudio, tales como el escaso número de individuos (21 controles y 24 expuestos) y el hecho de que la selección aleatoria produjo 23 mujeres y sólo un hombre en el grupo expuesto, no permiten sacar conclusiones; sin embargo, el artículo despertó interés sobre los posibles efectos y se llevó a cabo un estudio utilizando como marcador la respuesta del micronúcleo en linfocitos periféricos (Bolognesi et al., 2009).

Este estudio fue llevado a cabo en voluntarios de cinco regiones colombianas, caracterizadas por diferentes exposiciones a glifosato y otros plaguicidas. El diseño epidemiológico fue un estudio de cohorte prospectivo pero, por razones logísticas, sin biomonitoreo de la exposición. En el estudio se incluyó una muestra grande, de 274 personas, que incluía 137 mujeres en edad fértil (14-49 años) y sus esposos (137). Los participantes fueron encuestados para obtener detalles relevantes de su estado de salud, historia, estilo de vida, exposición ocupacional previa y actual a

plaguicidas y factores asociados a frecuencia aumentada de micronúcleos (MN). En las regiones en las que se estaba asperjando glifosato, se tomaron muestras de sangre antes de la aspersión, cinco días después y cuatro meses después. Se cultivaron los linfocitos y se llevó a cabo análisis de micronúcleos, utilizando técnicas estandarizadas en linfocitos binucleados (BN) con citoplasma preservado.

La frecuencia de linfocitos binucleados con micronúcleos (BNMN) fue más baja en Santa Marta, donde se cultiva café orgánico sin plaguicidas. En comparación con Santa Marta, la frecuencia basal de BNMN antes de la aspersión fue significativamente mayor en sujetos de las cuatro regiones restantes. La mayor frecuencia de BNMN fue en Boyacá, donde no se llevaba a cabo programa de erradicación mediante aspersión aérea, y en el Valle del Cauca donde se utilizaba glifosato para la maduración de la caña de azúcar. Boyacá y el Valle mostraron una frecuencia de BNMN significativamente mayor que Nariño y Putumayo, donde se llevaba a cabo aspersión aérea ( $p < 0,001$  para cada ensayo). La región, el sexo y la mayor edad ( $\geq 35$  años) fueron las únicas variables asociadas con la frecuencia de BNMN, medida antes de la aspersión. Un aumento significativo en la frecuencia de BNMN entre la primera y la segunda muestras fue observado en el Valle ( $p < 0,001$ ), Putumayo ( $p = 0,009$ ) y Nariño ( $< 0,001$ ) inmediatamente (5 días) después de la aspersión. Cuatro meses después de la aspersión en Nariño, hubo una disminución estadísticamente significativa en la frecuencia media de BNMN en comparación con la segunda muestra ( $p < 0,001$ ), pero en el Valle del Cauca la disminución no fue significativa ( $p = 0,063$ ), ni lo fue el aumento observado en Putumayo ( $p = 0,120$ ).

No hubo asociación significativa entre el contacto directo auto reportado con las aspersiones de erradicación y la frecuencia de BNMN. Al comparar la frecuencia de BNMN en los participantes que auto reportaron haber estado expuestos al glifosato por haber entrado al campo inmediatamente después de la aspersión (para recoger las hojas de coca), porque sintieron gotas de la aspersión en su piel o porque pensaban que estuvieron expuestos porque habían tenido contacto con el químico en el aire; encontramos un aumento en la frecuencia de micronúcleos en los sujetos expuestos directamente y en los que vivían en las mismas áreas pero que no estuvieron presentes durante la aspersión, pero no significativo estadísticamente.

En general, estos resultados sugieren que los daños genotóxicos asociados con la aspersión de glifosato, según se evidenció en el ensayo de micronúcleos, es pequeña y parece ser transitoria. Las frecuencias de BNMN en Nariño y Putumayo durante la segunda y la tercera muestras cayeron al rango de

valores observados en Boyacá, un área donde la población está expuesta a una compleja mezcla de diferentes plaguicidas (incluyendo el glifosato). Un mayor aumento en la frecuencia de BNMN se observó en el Valle del Cauca, pero éste no se puede atribuir sólo a la exposición a glifosato, dado que la dosis de aplicación del herbicida en esta región fue una tercera parte de la de Nariño y Putumayo. No hubo asociación entre el contacto directo auto reportado con las aspersiones de erradicación y la frecuencia de BNMN. En general, podemos concluir que el riesgo genotóxico potencialmente asociado a la exposición humana al glifosato en las regiones de Colombia donde el plaguicida es aplicado para la erradicación de coca y amapola es de poca relevancia biológica. Al unir estas conclusiones a la falta de deriva significativa de la aspersión (Hewitt et al., 2009), no hay soporte para la conclusión mencionada (Paz-y-Miño et al., 2007) de que la aspersión de erradicación en Colombia esté causando efectos adversos en la población residente en Ecuador.

## CONCLUSIONES GENERALES

Partimos de tres preguntas relacionadas con los riesgos del uso de glifosato para la erradicación de la coca (y la amapola) en Colombia para el medio ambiente y la salud humana. Estas preguntas estaban relacionadas con la deriva de la aspersión, los efectos en especies silvestres sensibles como los anfibios, y los efectos en el hombre. Con base en los resultados de la serie de estudios reportados en este número y otras observaciones reportadas en la literatura, extraemos varias conclusiones generales. Respecto a la deriva de la aspersión, los nuevos datos mostraron que la deriva de la aspersión de erradicación sería mínima y que zonas de amortiguación relativamente pequeñas, de 5 a 120 m, sería protectoras para los animales acuáticos sensibles y para los organismos blanco, las plantas, respectivamente.

Los ensayos de laboratorio y de campo en anfibios mostraron que las especies colombianas eran de sensibilidad semejante a las especies probadas en otros lugares y que no eran especialmente sensibles a las formulaciones de glifosato. Los ensayos en estadios larvarios de anfibios bajo condiciones normales mostraron que la toxicidad se reducía, muy probablemente debido a la rápida absorción del glifosato y sus adyuvantes en los sedimentos y el material particulado. Los estadios terrestres de las ranas mostraron un rango de variaciones en la sensibilidad, pero todos tenían valores LC50 menores que la dosis de aplicación utilizada para la erradicación de la coca. Dada la interceptación por el follaje, los riesgos para las especies de ranas acuáticas y terrestres de Colombia se consideraron desde muy bajos a insignificantes, incluso para la exposición directa a la

aspersión aérea de erradicación. El estudio de la distribución de la gran diversidad de especies de ranas en Colombia, relacionado con la producción de coca y la aspersión de erradicación, mostró que sólo había unas pocas especies de ranas potencialmente en riesgo por su ubicación en el sur occidente de Colombia. Dado que estas especies se encuentran también en Ecuador, el bajo riesgo probable es para las poblaciones en Colombia y no para la especie como un todo. Un riesgo mucho mayor para las ranas en Colombia proviene de otros plaguicidas utilizados por los productores de coca (y amapola) y particularmente, de la deforestación que precede la siembra de estos cultivos.

En términos de los efectos en el hombre, un estudio epidemiológico no brindó evidencia de los efectos sobre la función reproductiva del tiempo para quedar en embarazo. En un estudio sobre la potencial genotoxicidad que combinó encuestas epidemiológicas con monitoreo biológico de la frecuencia de micronúcleos en los leucocitos, las diferencias en la frecuencia de base se observaron relacionadas con la región donde fue tomada la muestra. En las regiones en las que se llevaba a cabo la aspersión de glifosato con fines agrícolas y de erradicación, la frecuencia de micronúcleos aumentó después de la aspersión, pero el aumento no se relacionó con la dosis de aplicación o con las exposiciones a la aspersión auto reportadas. En algunas regiones la frecuencia disminuyó después de la aspersión, pero en una no ocurrió así. Las observaciones anteriores no llenan todos los criterios de causalidad, lo cual sugiere que si la aspersión con glifosato tiene alguna influencia en los micronúcleos, ésta es baja y sin importancia biológica.

En general, los riesgos para las especies silvestres sensibles y para la salud humana provenientes del uso de glifosato para el control de la producción de coca (y amapola) en Colombia, son insignificantes, especialmente cuando se compara con los riesgos para las especies silvestres y para el hombre, resultantes de la totalidad del proceso de producción de cocaína (y heroína) en Colombia.

## REFERENCIAS

- Arbuckle, T. E., Cole, D. C., Ritter, L., and Ripley, B. D. 2004. Farm children's exposure to herbicides: Comparison of biomonitoring and questionnaire data, *Epidemiol.*, 15:187-194.
- Arbuckle, T. E., Lin, Z., and Mery, L. S. 2001. An exploratory analysis of the effect of pesticide exposure on the risk of spontaneous abortion in an Ontario farm population, *Environ. Health Perspect.*, 109:851-857.
- Bernal, M. H., Solomon, K. R., and Carrasquilla, G. 2009a. Toxicity of formulated glyphosate (Glyphos®) and Cosmo-Flux® to larval and juvenile Colombian frogs 2. Field and laboratory microcosm acute toxicity, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Accepted.

- Bernal, M. H., Solomon, K. R., and Carrasquilla, G. 2009b. Toxicity of formulated glyphosate (Glyphos®) and Cosmo-Flux® to larval Colombian frogs I. Laboratory acute toxicity, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Accepted.
- Bilanin, A. J., Teske, M. E., Barry, J. W., and Ekblad, R. B. 1989. AGDISP: The aircraft spray dispersion model, code development and experimental validation, *Trans. Am. Soc. Ag. Eng.*, 32:327-334.
- Bolognesi, C., Bonatti, S., Degan, P., Gallerani, E., Peluso, M., Rabboni, R., Roggieri, P., and Abbondandolo, A. 1997. Genotoxic activity of glyphosate and its technical formulation, Roundup, *J. Agric. Food. Chem.*, 45:1957-1962.
- Bolognesi, C., Carrasquilla, G., Volpi, S., Solomon, K. R., and Marshall, E. J. P. 2009. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five Colombian regions: Association to occupational exposure to glyphosate, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Submitted.
- Brain, R. A., and Solomon, K. R. 2009. Comparative hazards of glyphosate, other pesticides, and other human activities to amphibians in the production of coca, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Accepted 2008 08 25.
- Casale, J., and Lydon, J. 2007. Apparent effects of glyphosate on alkaloid production in coca plants grown in Colombia, *J. Foren. Sci.*, 52:573-578.
- Cedergreen, N. 2008. Is the growth stimulation by low doses of glyphosate sustained over time?, *Environ Pollut.*
- CICAD/OAS. 2004. The Toxicology of Chemicals Used in the Production and Refining of Cocaine and Heroin: A Tier-one Assessment, Technical Report OAS/CICAD 2004-01, CICAD, Organization of American States.
- CICAD/OAS. 2005. The Toxicology of Selected Chemicals Used in the Production and Refining of Cocaine and Heroin: A Tier-two Assessment, Technical Report OAS/CICAD 2005-01, CICAD, Organization of American States.
- Curtis, K. M., Savitz, D. A., Weinberg, C. R., and Arbuckle, T. E. 1999. The effect of pesticide exposure on time to pregnancy, *Epidemiol.*, 10:112-117.
- Edgington, A. N., Sheridan, P. M., Stephenson, G. R., Thompson, D. G., and Boermans, H. J. 2004. Comparative effects of pH and Vision herbicide on two life stages of four anuran amphibian species, *Environ. Toxicol. Chem.*, 23:815-822.
- Gebel, T., Kevekordes, S., Pav, K., Edenharter, R., and Dunkelberg, H. 1997. In vivo genotoxicity of selected herbicides in the mouse bone marrow micronucleus test, *Arch. Toxicol.*, 71:193-197.
- Giesy, J. P., Dobson, S., and Solomon, K. R. 2000. Ecotoxicological risk assessment for Roundup® herbicide, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 167:35-120.
- Grisolia, C. K. 2002. A comparison between mouse and fish micronucleus test using cyclophosphamide, mitomycin C and various pesticides, *Mutat. Res.*, 518:145-150.
- Hewitt, A. J., Solomon, K. R., and Marshall, E. J. P. 2009. Spray droplet size, drift potential, and risks to non-target organisms from aerially-applied glyphosate for coca control in Columbia, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Accepted 2008 08 07.
- Hewitt, A. J., Teske, M. E., and Thistle, H. E. 2001. The development of the AgDRIFT® model for aerial application from helicopters and fixed-wing aircraft, *Aust. J. Ecotoxicol.*, 8:3-6.
- IUPAC. 2009. IUPAC Agrochemical Information, International Union of Pure and Applied Chemistry, Accessed, January 8, 2009. <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/373.htm>
- Lynch, J. D., and Arroyo, S. 2009. Risks to Colombian amphibian fauna from cultivation of coca (*Erythroxylum coca*): A geographical analysis, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Submitted.
- Maltby, L., Blake, N. N., Brock, T. C. M., and van den Brink, P. J. 2005. Insecticide species sensitivity distributions: The importance of test species selection and relevance to aquatic ecosystems, *Environ. Toxicol. Chem.*, 24:379-388.
- Mann, R. M., and Bidwell, J. R. 1999. The toxicity of glyphosate and several glyphosate formulations to four species of Southwestern Australian frogs, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 36:193-199.
- Mann, R. M., Bidwell, J. R., and Tyler, M. J. 2003. Toxicity of herbicide formulations to frogs and the implications for product registration: A case study from Western Australia, *Appl. Herpetol.*, 1:13-22.
- Marshall, E. J. P., Solomon, K. R., Carrasquilla, G., and Roa, J. 2009. Impacts of different adjuvants and glyphosate formulations on the control of coca (*Erythroxylum coca*), *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Accepted 2008 08 07.
- Paz-y-Miño, C., Sánchez, M. E., Arévalo, M., Muñoz, M. J., Witte, T., De-la-Carrera, G. O., and Paola, L. E. 2007. Evaluation of DNA damage in an Ecuadorian population exposed to glyphosate, *Genetics Mol. Biol.*, 30:456-460.
- Rank, J., Jensen, A. G., Skov, B., Pedersen, L. H., and Jensen, K. 1993. Genotoxicity testing of Roundup and its active ingredient glyphosate isopropylamine using the mouse bone marrow micronucleus test, *Salmonella* mutagenicity test and *Allium* anaphase-telophase test, *Mutat. Res.*, 300:29-36.
- Relyea, R. A. 2005. The lethal impact of Roundup on aquatic and terrestrial amphibians, *Ecol. Appl.*, 15:1118-1124.
- Richard, S., Moslemi, S., Sipahutar, H., Benachour, N., and Seralini, G.-E. 2005. Differential effects of glyphosate and Roundup on human placental cells and aromatase, *Environ. Health Perspect.*, 113:716-720.
- Ritter, L., Goushoeff, N. C. I., Arbuckle, T., Cole, D., and Raizenne, M. 2006. Addressing the linkage between exposure to pesticides and human health effects -research trends and priorities for research 1, *J. Toxicol. Environ. Hlth. B*, 9:441-456.
- Rondon-Barragan, I. S., Ramirez-Duarte, W. F., and Eslava-Mocha, P. R. 2007. Evaluación de los efectos tóxicos y concentración letal 50 del surfactante Cosmoflux® 411F sobre juveniles de cachama blanca (*Piaractus brachypomus*), *Rev. Colomb. Cienc. Pec.*, 20:431-446.
- Sanin, L.-H., Carrasquilla, G., Solomon, K. R., Cole, D. C., and Marshall, E. J. P. 2009. Regional differences in time to pregnancy among fertile women from five Colombian regions with different uses of glyphosate, *J. Toxicol. Environ. Hlth.*, Accepted 2008 09 03.
- Solomon, K. R., Anadón, A., Brain, R. A., Cerdeira, A. L., Crossan, A. N., Marshall, A. J., Sanin, L. H., and Smith, L. 2007a. Comparative Hazard Assessment of the Substances used for



- Production and Control of Coca and Poppy in Colombia, in *Rational Environmental Management of Agrochemicals: Risk Assessment, Monitoring, and Remedial Action. ACS Symposium Series No. 966* (Vol. 966), eds. Kennedy, I. R., et al., Washington, DC, USA: American Chemical Society, pp. 87-99.
- Solomon, K. R., Anadón, A., Carrasquilla, G., Cerdeira, A., Marshall, J., and Sanin, L.-H. 2007b. Coca and poppy eradication in Colombia: Environmental and human health assessment of aerially applied glyphosate, *Rev. Environ. Contam. Toxicol.*, 190:43-125.
- Solomon, K. R., Anadón, A., Cerdeira, A., Marshall, J., and Sanin, L.-H. 2005. Environmental and human health assessment of the aerial spray program for coca and poppy control in Colombia, Technical, Inter-American Drug Abuse Control Commission (CICAD) section of the Organization of American States (OAS).
- Tsui, M. T., Wang, W. X., and Chu, L. M. 2005. Influence of glyphosate and its formulation (Roundup®) on the toxicity and bioavailability of metals to *Ceriodaphnia dubia*, *Environ. Pollut.*, 138:59-68.
- Tsui, M. T. K., and Chu, L. M. 2003. Aquatic toxicity of glyphosate-based formulations: Comparison between different organisms and the effects of environmental factors, *Chemosphere*, 52:1189-1197.
- Tsui, M. T. K., and Chu, L. M. 2004. Comparative toxicity of glyphosate-based herbicides: Aqueous and sediment porewater exposures, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.*, 46:316-323.
- Tsui, M. T. K., and Chu, L. M. 2008. Environmental fate and nontarget impact of glyphosate in a subtropical wetland, *Chemosphere*, 71:439-446.
- UNODC. 2008. Coca Cultivation in the Andean Region. A survey of Bolivia, Colombia and Peru, Technical, United Nations Office on Drugs and Crime.
- USEPA. 1993. R.E.D. Facts Glyphosate, Technical Report EPA 738-R-93-014, United States Environmental Protection Agency.
- USEPA. 1998. Guidelines for Ecological Risk Assessment, Technical, United States Environmental Protection Agency.
- USEPA. 2008. Integrated Risk Information System (IRIS) Database for Risk Assessment, United States Environmental Protection Agency: Office of Research and Development, National Center for Environmental Assessment, Accessed, September 30, 2008. <http://www.epa.gov/iris/>
- Velini, E. D., Alves, E., Godoy, M. C., Meschede, D. K., Souza, R. T., and Duke, S. O. 2008. Glyphosate applied at low doses can stimulate plant growth, *Pest Manag. Sci.*, 64:489-496.
- Wang, N., Besser, J. M., Buckler, D. R., Honegger, J. L., Ingersoll, C. G., Johnson, B. T., Kurtzweil, M. L., MacGregor, J., and McKee, M. J. 2005. Influence of sediment on the fate and toxicity of a polyethoxylated tallowamine surfactant system (MON 0818) in aquatic microcosms, *Chemosphere*, 59:545-551.
- Wildlife International. 2006a. Glyphosate-Cosmo-Flux® - Coca Mix: A 96-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the African Clawed-Frog Tadpole (*Xenopus laevis*). Final Report, Technical Report 628A-101, Wildlife International.
- Wildlife International. 2006b. Glyphosate-Cosmo-Flux® - Poppy Mix: A 96-Hour Static-Renewal Acute Toxicity Test with the African Clawed-Frog Tadpole (*Xenopus laevis*). Final Report, Technical Report 628A-102, Wildlife International.
- Williams, G. M., Kroes, R., and Munro, I. C. 2000. Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup® and its active ingredient, glyphosate, for humans, *Reg. Toxicol. Pharmacol.*, 31:117-165.
- World Health Organization International Program on Chemical Safety 1994. *Glyphosate* (Vol. 159), Geneva: