



# EFECTOS DEL GLIFOSATO EN LA SALUD REPRODUCTIVA HUMANA

Revisión sistemática

---

AUTORES:

JENNY ORDOÑEZ, FT, MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA

NATHALIE ABRAHAMS, ECOLOGA

FABIAN MENDEZ, MD, PHD

---



CENTRO *de*  
DERECHOS  
REPRODUCTIVOS

## Contenido

<b>1. Introducción</b>	1
<b>2. Bases conceptuales de la revisión sistemática</b>	2
<b>2.1. Salud y ambiente</b>	2
<b>2.2. Glifosato</b>	4
2.2.1. Descripción	4
2.2.2. Adyuvantes y surfactantes	5
2.2.3. Historia	7
2.2.4. Producción y uso de glifosato	8
2.2.5. Exposición	9
<b>2.3. Glifosato y efectos en salud humana</b>	10
2.3.1. Estudios in vitro	10
2.3.2. Estudios epidemiológicos	11
2.3.3. Toxicidad	12
<b>2.4. Marco legal para el uso del Glifosato en Colombia y el mundo</b>	12
2.4.1. IARC	12
2.4.2. Estados Unidos	12
2.4.3. Latinoamérica	13
2.4.4. Europa	15
2.4.5. Regulaciones en Colombia	17
<b>3. Finalidad y preguntas para la revisión sistemática</b>	23
<b>3.1. Pregunta principal</b>	23
<b>3.2. Preguntas secundarias</b>	23
<b>4. Enfoque de la revisión sistemática</b>	23
<b>5. Métodos</b>	24
<b>5.1 Revisión sistemática, conceptos y justificación</b>	24
<b>5.1. Estrategia de búsqueda</b>	33
<b>5.2. Registros del estudio</b>	34
5.2.1. Manejo de los datos	34
5.2.2. Proceso de selección	34
5.2.3. Recolección de datos y variables	34

5.2.4.	Captura de resultados y priorización.....	34
<b>5.3.</b>	<b>Calidad de los estudios y riesgo de sesgo en estudios individuales.....</b>	<b>35</b>
<b>5.4.</b>	<b>Síntesis de los datos .....</b>	<b>35</b>
<b>6.</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>36</b>
<b>6.1.</b>	<b>Documentos seleccionados y control de calidad .....</b>	<b>36</b>
<b>6.2.</b>	<b>Características de estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática....</b>	<b>37</b>
<b>6.3.</b>	<b>Características de los estudios en animales .....</b>	<b>39</b>
<b>6.4.</b>	<b>Características de los estudios in vitro .....</b>	<b>40</b>
<b>7.</b>	<b>Síntesis de los efectos en la salud reproductiva .....</b>	<b>40</b>
<b>7.1.</b>	<b>Toxicidad reproductiva .....</b>	<b>41</b>
7.1.1.	Fertilidad.....	41
<b>7.2.</b>	<b>Toxicidad del desarrollo.....</b>	<b>60</b>
7.2.1.	Aborto.....	60
7.2.2.	Efectos perinatales .....	65
7.2.3.	Defectos congénitos .....	68
<b>7.3.</b>	<b>Cáncer .....</b>	<b>73</b>
7.3.1.	Estudios en humanos.....	73
<b>7.4.</b>	<b>Efectos transgeneracionales .....</b>	<b>77</b>
7.4.1.	Estudios en animales .....	77
<b>7.5.</b>	<b>Otros efectos .....</b>	<b>80</b>
7.5.1.	Estudios en Humanos .....	80
7.5.2.	Estudios en animales .....	83
7.5.3.	Estudios in vitro .....	92
<b>8.</b>	<b>Discusión .....</b>	<b>98</b>
<b>8.1.</b>	<b>Debilidades y Fortalezas .....</b>	<b>104</b>
<b>8.2.</b>	<b>Perspectivas y recomendaciones.....</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>Conclusiones .....</b>	<b>105</b>
<b>10.</b>	<b>Investigación sobre glifosato en Colombia .....</b>	<b>106</b>
<b>10.1.</b>	<b>Inventario de instituciones.....</b>	<b>106</b>
<b>10.2.</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>107</b>
<b>11.</b>	<b>Bibliografía .....</b>	<b>118</b>

Anexo 1 Glosario.....	132
Anexo 2 Estrategia de búsqueda.....	142
Anexo 3 Proceso de seleccion .....	146
Anexo 4 Tablas de control de calidad.....	153
Anexo 5 Características de los estudios en humanos .....	155
Anexo 6 Características de los estudios en animales.....	162
Anexo 7 Características de estudios in vitro .....	196

## Índice de Tablas

Tabla 1. Toxicidad Aguda del glifosato .....	12
Tabla 2. Toxicidad Crónica del glifosato (Tarazona et al. 2017) .....	12
Tabla 3 Criterios de inclusión y exclusión.....	27
Tabla 4 Modelos en animales incluidos en la revisión sistemática.....	28
Tabla 5 Bases de datos tenidas en cuenta para la revisión sistemática.....	31
Tabla 6. Términos de búsqueda para glifosato .....	32
Tabla 7. Términos de búsqueda para salud reproductiva.....	32
Tabla 8 Hallazgos sobre fertilidad en estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática.....	43
Tabla 9 Estudios en animales sobre efectos en la fertilidad extrapolables a la fertilidad de la mujer.....	46
Tabla 10 Estudios en animales sobre efectos en la fertilidad extrapolables a la fertilidad del hombre .....	52
Tabla 11 Estudios in vitro sobre efectos potencialmente extrapolables a la fertilidad del hombre .....	58
Tabla 12 Estudios en humanos sobre aborto espontáneo.....	62
Tabla 13 estudio en animales sobre efectos extrapolables al efecto aborto en humanos .	64
Tabla 14 Hallazgos sobre bajo peso al nacer y/o nacimiento prematuro en estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática .....	67
Tabla 15 Hallazgos sobre defectos congénitos en estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática .....	70
Tabla 16 Estudios en animales sobre defectos congénitos.....	72
Tabla 17 Estudios en humanos sobre cáncer .....	75
Tabla 18 Efectos transgeneracionales en estudios animales.....	79
Tabla 19 Estudios en humanos sobre otros efectos.....	81
Tabla 20 Otros efectos estudiados en animales.....	86
Tabla 21 estudios in vitro sobre otros efectos .....	94
Tabla 22. Resumen de hallazgos.....	99
Tabla 23. Trabajos de grado por área de conocimiento.....	107
Tabla 24. Grupos de investigación que registran productos de investigación sobre glifosato .....	116

## Índice de Ilustraciones

Ilustración 1. Paradigma de la salud ambiental .....	4
Ilustración 2. Estructura molecular del glifosato.....	5
Ilustración 3. Tipos de Coadyuvantes.....	6
Ilustración 4. Efecto del surfactante .....	6
Ilustración 5. Línea de tiempo Sentencia T-236 de 2017 .....	22
Ilustración 6. Proceso para llevar a cabo la revisión sistemática .....	26
Ilustración 7. Diagrama de flujo del tamizaje y la selección de estudios la revisión sistemática.....	36
Ilustración 8. Marco conceptual integral sobre los efectos potenciales del glifosato en la salud y el bienestar de los socioecosistemas .....	103
Ilustración 9. Trabajos de grado por nivel de estudios .....	107

## Acrónimos y abreviaturas

**ADN** ácido desoxirribonucleico

**ADI** Ingesta diaria aceptable

**ANVISA** Agencia de Salud de Brasil

**AMPA** Aminofosfonato ácido aminometilfosfónico

**ATP** Trifosfato de Adenosina

**ATZ** Atrazina

**BNMN** Frecuencia de células Binucleadas con Micronúcleos

**CMSP** Reacción en cadena de la polimerasa específica de metilación (En Inglés methylation-specific PCR)

**DE** Desviación estándar (concepto estadístico)

**DHT** Dihidrotestosterona

**EPA** Agencia de Protección del Medio Ambiente (en Inglés, Environmental Protection Agency)

**FESPROSA** Federación Sindical de Profesionales de la Salud de la República Argentina

**FSH** Hormona Folículo Estimulante (En Inglés Follicle-stimulating Hormone)

**IARC** Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (en inglés International Agency for Research on Cancer)

**IC** Intervalo de confianza (concepto estadístico)

**CAS** Numero de registro químico (en Inglés Chemical Abstract Service)

**CIE -10** Clasificación Internacional de Enfermedades (en inglés IDC-10) cambiar sigla español page11

**GBH** Glifosato

**GDF9** Factor de crecimiento/diferenciación 9 (en Inglés, Growth/differentiation factor 9)

**HR** Cociente de tasas instantáneas (en inglés Hazard Ratio, concepto estadístico)

**IQR** rango intercuartílico (en inglés, Interquartile range, concepto estadístico)

**LDH** Enzima lactato deshidrogenasa

**LH** Hormona luteinizante (en Inglés, Luteinizing Hormone)

**MDA** cáncer de mama dependiente de estrógenos

**MO** Missouri, US

**NOAEL** Nivel al cual no se observan efectos adversos (en Inglés No observed adverse effect level)-NOEL

**OMS** Organización Mundial de la Salud

**OR** Razón de oportunidades (en inglés, Odds Ratio, concepto estadístico)

**PECIG** Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante aspersión aérea con el herbicida Glifosato

**PCR** reacción en cadena de la polimerasa (en inglés Polymerase Chain Reaction)

**POE** procedimiento operativo estandarizado

**POEA** Surfactante Polioxietileno-Amina

**PRISMA** –P reporte preferido para revisiones sistemáticas y meta análisis (en inglés Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols)

**REACH** Reglamento europeo sobre registro, evaluación, autorización y restricción de productos químicos (en inglés Europea Regulation on

Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

**RNA** ácido ribonucleico (en inglés Ribonucleic acid)

**RR** Riesgo relativo (en inglés Risk Ratio, concepto estadístico)

**TSH** Hormona estimulante de la tiroides (En Inglés Thyroid-Stimulating Hormone)

**UE** Unión Europea

**UK** United Kingdom

**USA /US/ EEUU** Estados Unidos de América

## **Lenguaje usado en este documento**

Por tratarse de un documento técnico que reporta la evidencia sobre estudios realizados en humanos, animales e in-vitro es posible que se encuentren algunos términos de uso médico, clínico, toxicológico o de disciplinas específicas que se basan en la experimentación en laboratorio. Para lo anterior, se recomienda consultar el Anexo 1, que corresponde a un glosario creado por los autores en el que se muestra una definición breve y bibliografía recomendada a consultar si es necesario para aclarar el tema o término.

# 1. Introducción

Desde 1978 el gobierno Colombiano inició el uso del glifosato como método para erradicar los cultivos ilícitos en zonas rurales y más tarde, en el marco del Plan Colombia entre los años 1999 y 2015, realizó aspersiones aéreas con glifosato en 1.800.000 hectáreas dentro del territorio nacional. Desde entonces, la conveniencia del uso del glifosato en dichas aspersiones ha sido parte de la discusión pública en Colombia, debido a los posibles efectos del glifosato en los ecosistemas y en la salud humana, incluyendo efectos en la salud reproductiva. Aunque existen numerosos estudios y revisiones científicas al respecto, no existe un consenso científico en el tema. En el año 2015 el gobierno de Juan Manuel Santos decidió suspender la aspersión y más tarde, con base en los indicios de tales afectaciones y en aplicación del principio de precaución, la Corte Constitucional mediante la sentencia T-236 de 2017 ordenó no reiniciar las aspersiones en consideración de los posibles riesgos para la salud que podía implicar para la población civil en las zonas rurales.

Considerando ésta una problemática clave en el análisis del contexto del conflicto armado en Colombia, el Centro de Derechos Reproductivos y el Grupo GESP de la Universidad del Valle realizan un trabajo conjunto para construir conclusiones científicas con base en la evidencia disponible frente a los efectos del uso del glifosato en la salud reproductiva de las mujeres, mediante las metodologías de revisión sistemática y consulta a expertos. El propósito de la consulta final es discutir y validar un documento con evidencias y conclusiones que se pondrá a disposición de las entidades del Sistema Integral de Verdad, Justicia, Reparación y No Repetición para los análisis que sean requeridos de acuerdo con sus competencias.

## 2. Bases conceptuales de la revisión sistemática

### 2.1. Salud y ambiente

La visión de la salud entendida como el “estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”(“Constitución de la Organización Mundial de la Salud” 2006), supone que la misma está determinada por diferentes “factores” contribuyentes, entre ellos el ambiente. Desde ese mismo marco teórico de la salud, el ambiente se define como “la congregación de todos los factores físicos, químicos y biológicos externos a una persona, y todos los comportamientos relacionados, excluyendo aquellos ambientes naturales que no pueden modificarse razonablemente. Esta definición excluye el comportamiento no relacionado con el medio ambiente, así como el comportamiento relacionado con el entorno social y cultural, la genética y partes del entorno natural(Prüss-Ustün et al. 2016).

Dicha visión es consistente con la establecida por el modelo de los determinantes sociales - que convierte en “factores” el contexto- y aparta del centro de la discusión la dimensión social e histórica del proceso salud-enfermedad. De esta manera, en particular en los temas de salud ambiental, se simplifica la relación entre el hombre y la naturaleza y la aproximación de análisis se reduce a la consideración de la exposición a unos factores de riesgo o a asuntos de estilos de vida aislados del contexto. En contraposición es por tanto necesaria una visión que, a partir de la evidencia, ayude a entender de manera integral las complejas interacciones entre los humanos y el ambiente, actuando en diferentes niveles y escalas de espacio (desde lo local hasta lo global) y tiempo (desde el corto hasta el largo plazo).

Lo anterior implica además entender que el conocimiento científico debe aportar a entender los conflictos ambientales y contribuir a la justicia ambiental. Esto es, debe contribuir a analizar los desequilibrios en la distribución de los riesgos y beneficios ambientales en las diferentes poblaciones. En este orden de ideas, a partir de esta revisión sistemática se propone realizar el análisis de la evidencia científica desde una visión ecológica, histórica y social, que incorpore a la evaluación de los factores biológicos una visión integral del contexto particular de nuestro país.

El paradigma más conocido de la salud ambiental describe el movimiento del agente o los agentes contaminantes desde su fuente hasta un individuo que expone y luego la cadena de eventos que suceden dentro de este individuo para la generación de un efecto adverso en la salud (Ilustración 1). Las fuentes de los contaminantes pueden ser naturales o antropogénicas y el agente contaminante se analiza desde sus características químicas, físicas o microbiológicas. Desde la fuente el agente es transportado a través de diferentes medios hasta las poblaciones para generar una exposición o contacto. Dependiendo de la vía del contacto con el contaminante, este puede ser absorbido, ingerido o inhalado, ingresar al individuo y generar una dosis interna que, dependiendo de sus efectos biológicos y la susceptibilidad del receptor produce una alteración en la función o estructura de los órganos para finalmente generar un efecto adverso sobre la salud del individuo. Esta serie de eventos se presentan como bases conceptuales para entender y evaluar la salud ambiental.

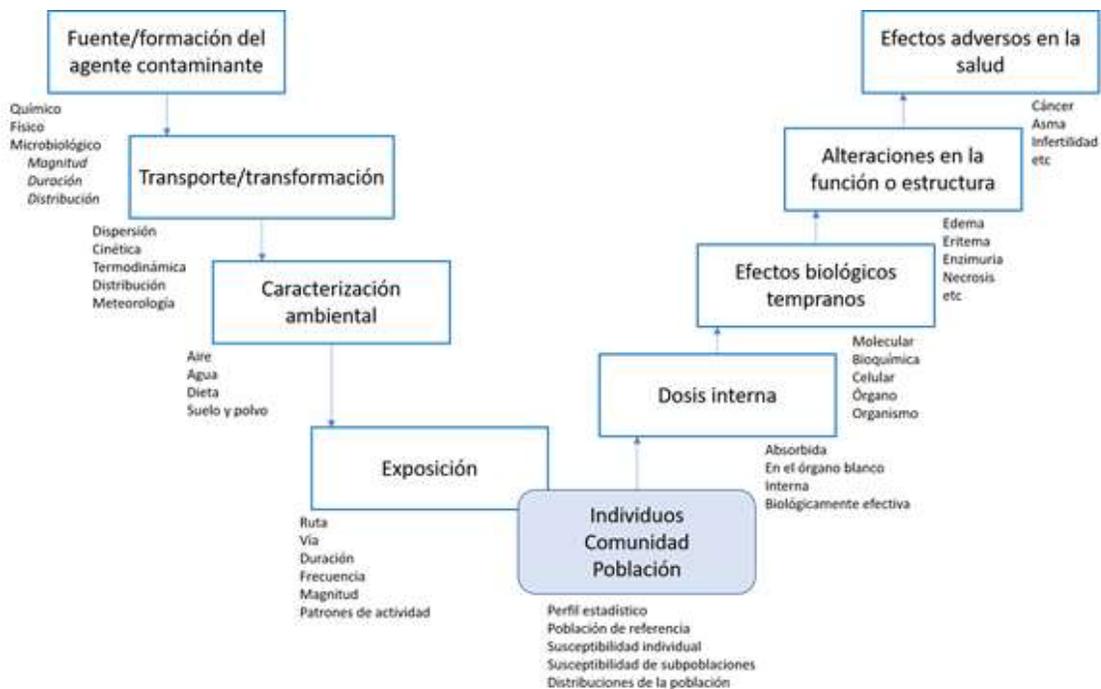


Ilustración 1. Paradigma de la salud ambiental

Fuente: (Geller 2005)

En particular, este modelo describe un proceso lineal de movimientos del contaminante desde la fuente hasta el ser humano y su posterior efecto en la salud en dimensiones o compartimientos aislados. Sin embargo, en el análisis de la relación entre ambiente y salud la relación entre los componentes de este modelo es más compleja, es en muchas ocasiones no lineal y sus dimensiones se realimentan e influyen en múltiples dimensiones. Adicionalmente, aún desde una aproximación exclusivamente biomédica el origen de una enfermedad puede tener otras dimensiones y factores asociados que caracterizan la vulnerabilidad de los grupos poblacionales.

Lo anterior, para resaltar que esta revisión sistemática parte de estudios que en muchas ocasiones analizan algunas de las dimensiones de este modelo de salud ambiental sin considerar la complejidad de las demás dimensiones que determinan el proceso salud enfermedad. Esta revisión parte de esos estudios, pero propone en la consulta a expertos abordar un análisis de manera comprehensiva con el contexto local.

## 2.2. Glifosato

### 2.2.1. Descripción

Es un herbicida sistémico de amplio espectro, no selectivo (antes de la creación de plantas resistentes al glifosato), que se aplica después de la emergencia de la maleza (i.e. pos-

emergente). El glifosato inhibe las vías de biosíntesis del ácido shikímico, específicamente uniéndose a la enzima enolpiruvilsiquimato-3-fosfosintasa, críticas en la producción de aminoácidos aromáticos. Esta vía enzimática se encuentra en plantas, hongos y bacterias. El glifosato se absorbe a través de las hojas de la planta y después se transloca a través de la planta desde el punto de contacto hasta la raíz.

Estructura(Yikrazuul 2010):

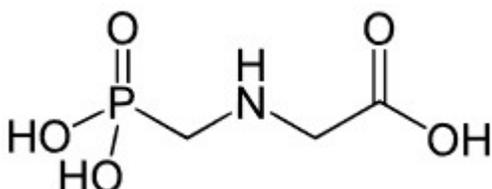


Ilustración 2. Estructura molecular del glifosato

Fórmula molecular(Organización Internacional del Trabajo 2018):



Propiedades físicas y químicas

El ácido glifosato es un sólido cristalino incoloro e inodoro. Se prepara como una sal adicionada compuesta del ácido de glifosato y un catión (isopropilamina, amonio o sodio). El ácido tiene una solubilidad mediana en agua a 11.6 g/L, a 25 °C y es insoluble en compuestos orgánicos (acetona, etanol y xileno). El glifosato es efectivo en un amplio rango de malezas, con tasas de aplicación de 1.5-2 kg/ha para uso antes de la cosecha, después de la plantación y previo a la emergencia de la planta; alrededor de 4.3 kg/ha para aspersión directa a viñedos, huertos, pastos, silvicultura y control industrial de malezas; y alrededor de 2 kg/ha como herbicida acuático(International Agency for Research on Cancer 2017). Para la erradicación de cultivos ilícitos en Colombia se ha reportado tasas de 4,9 kg/ha para coca y 1,2 kg/ha para amapola(Solomon et al. 2005). También es usado como disecante en algunos cultivos en la etapa de pre-cosecha.

La aplicación de glifosato se puede realizar de varias formas incluyendo la aspersión aérea, pulverizadores de mochila, de arrastre, manuales, sistemas de inyección y de goteo(Watts et al. 2016).

### 2.2.2. Adyuvantes y surfactantes

Los adyuvantes o coadyuvantes son sustancias químicas que se adicionan a los agroquímicos para mejorar la actividad del ingrediente activo, la consistencia de la solución y para reducir el fenómeno de deriva. Existen varios tipos de coadyuvantes según sus compuestos y el modo de acción, en la Ilustración 3 se presenta la clasificación de coadyuvantes según el modo de acción.

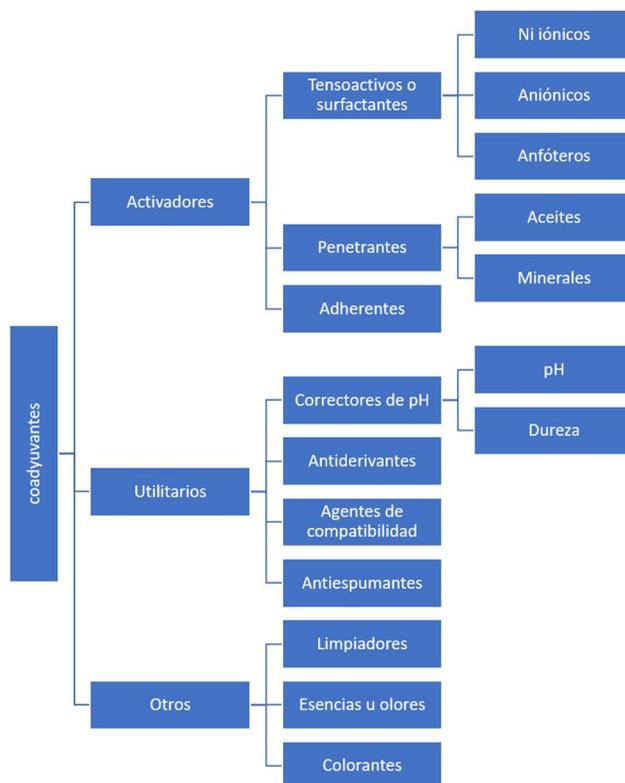


Ilustración 3. Tipos de Coadyuvantes

El tipo de adyuvante usado para mejorar la eficacia del glifosato es el surfactante. Su modo de acción consiste en reducir la tensión superficial de las gotas de aspersión, permitiendo que la gota se extienda sobre un área mayor de la hoja.



Ilustración 4. Efecto del surfactante  
Rendimiento de los Plaguicidas | Intagri S.C." n.d.)

Fuente: ("Coadyuvantes para Potencializar el

### 2.2.3. Historia

La molécula de glifosato fue descubierta en 1950 por el químico suizo Henri Martin, quien trabajaba para la empresa farmacéutica Cilag; sin embargo, no se encontró utilidad farmacéutica para esta molécula. En 1959 Cilag fue comprada por Johnson y Johnson quien vendió la molécula de glifosato a Aldrich Chemical que a su vez vendió pequeñas cantidades del compuesto a varias compañías en los años sesenta. Monsanto estaba desarrollando compuestos que sirvieran como potenciales agentes descalcificadores y cerca de 100 compuestos análogos al AMPA fueron sintetizados. Dos de estos compuestos mostraron actividad herbicida. En ese momento el Dr. John Franz empezó a investigar los metabolitos y el glifosato fue sintetizado por primera vez por Monsanto en 1970. Después de pasar por pruebas en invernaderos y campo fue introducido al mercado, en 1974, con el nombre de Roundup(Dill et al. 2010).

En 1982 Monsanto estaba trabajando en la creación de Roundup Ready (RR), semillas modificadas genéticamente para ser resistentes al glifosato y en 1985 lograron crear petunias (*Petunia hybrida*) resistentes al glifosato, aunque no a las cantidades usadas por los agricultores. En 1989 se unieron tres compañías para desarrollar semillas genéticamente modificadas: Agracetus, que tenía un nuevo método para la transferencia de genes; Asgrow, una compañía líder en comercialización de semillas de soya; y Monsanto que había desarrollado el gen resistente al glifosato (RR) (“A Short History of Glyphosate” 2017).

En 1992 Dupont pagó a Monsanto medio millón de dólares por los derechos de uso de la semilla de soya resistente a glifosato de por vida. Las ganancias de Monsanto vendrían de la venta del Roundup. En 1996 se empezó a comercializar la semilla de soya Roundup Ready, por Ashgrow en coordinación con Monsanto, lo que permitió usar el glifosato como herbicida post emergencia, extendiendo dramáticamente el tiempo durante el cual el herbicida podía ser aplicado. Durante el primer año de cultivo de las semillas de soya RR, de los 28 millones de libras de herbicidas aplicados a los cultivos, el glifosato dio cuenta del 3.8% del volumen total utilizado (Coupe and Capel 2016). En 2009 el uso del glifosato era del 53.5% del total de herbicidas usados en agricultura en Estados Unidos.(Coupe and Capel 2016) En 2011 y 2012 se empezó a comercializar alfalfa RR y remolacha RR extendiendo así los cultivos aptos para aplicación de Roundup.

El uso repetido del glifosato durante los últimos 40 años ha generado la aparición y dispersión de maleza resistente a este pesticida (Cerdeira et al. 2011) que a su vez tiene como consecuencia el mayor uso de la dosis de glifosato o de la frecuencia de aplicación por parte de los agricultores. Se han encontrado entre 24 y 32 especies de hierba que han

desarrollado resistencia al glifosato de las cuales 16 especies son prevalentes en las áreas donde se cultiva semillas RR (Soumis 2018).

En 2010 expiró la patente de Monsanto sobre el glifosato, sin embargo lo volvió a patentar como antibiótico ese mismo año (Abraham 2010).

#### 2.2.4. Producción y uso de glifosato

El glifosato es el herbicida más usado a nivel mundial. Un herbicida es un químico que interrumpe la fisiología de una planta durante el tiempo suficiente para matarla o reducir severamente su crecimiento (Zimdahl 2003). Los herbicidas representan cerca del 60% de todos los pesticidas usados en el mundo y de este porcentaje le corresponde al glifosato entre 600 y 750 miles de toneladas usados anualmente.

Actualmente, la capacidad de producción de glifosato está concentrada en China. En 2017, la capacidad global de producción de glifosato era de 1.065.000 toneladas, incluyendo Monsanto con 380.000 toneladas y 685.000 de las empresas chinas (Markets 2018). Los principales productores de glifosato hoy son Anhui Huaxing Chemical Industry Company, BASF, Bayer (hoy dueño de Monsanto), Dow AgroSciences, DuPont y Syngenta, entre otros (Dinero 2019). En Colombia, el ICA, estima que son alrededor de 45 empresas colombianas las que producen herbicidas a base de glifosato (Montes 2019).

En Colombia existen 118 presentaciones de glifosato autorizadas por ICA, ANLA e INS y se importa el 90% del ingrediente activo (glifosato). Se usa principalmente para el control de malezas y como madurante en los cultivos de algodón, maíz, arroz y caña y menos del 5% se utiliza para el control de cultivos ilícitos (2013) (Dinero 2019).

Los usos más importantes del glifosato son en la agricultura y el uso doméstico. En agricultura se utiliza en cantidades de 1.5–2 kg/ha para pre-cosecha, post-siembra y pre-emergencia; alrededor de 4.3 kg/ha como un spray dirigido en viñas, huertos, pastos, silvicultura y control intensivo de malezas, y unos 2 kg/ha como herbicida acuático. El 45% de su uso se debe a cultivos transgénicos de maíz, algodón, canola y soya resistentes. También es usado en herbicidas de uso doméstico, por ejemplo, en EEUU es el segundo herbicida más utilizado y se consumen para este fin 2000- 4000 toneladas por año en jardines principalmente.

En Colombia y México el glifosato se ha usado para la erradicación de cultivos ilícitos como marihuana, amapola y coca. En Colombia el pico de uso de glifosato a través de aspersión aérea, para erradicación de cultivos ilícitos se dio en 2006 (Manrique Zuluaga and Carmona Alert 2019). El glifosato utilizado en Colombia para la erradicación de cultivos ilícitos es el

Glyphos® que contiene 354 g a.e. \*/L que se comercializa para uso agrícola, se aplica en una dosis de 3.7 kg a.e./L. Para maximizar el efecto del glifosato se utiliza el adyuvante Cosmoflux 411F. Los surfactantes incluidos en el Cosmoflux (polietoxilatos) aumentan la adherencia del glifosato a la superficie objetivo y promueven una mejor aspersión y dispersión de las gotas (Marshall, Solomon, and Carrasquilla 2009).

#### 2.2.5. Exposición

##### · Suelo

La lixiviación del glifosato en el suelo sufre degradación abiótica y dos reacciones enzimáticas oxidativas o hidrolíticas en condiciones aeróbicas y anaerobias; la oxidación biótica produce el ácido aminometilfosfónico (AMPA). Tanto el glifosato como el AMPA son fitotóxicos. La biodegradación del glifosato y del AMPA dependen de las condiciones del suelo, en condiciones no favorables el glifosato puede ser contaminante recalcitrante, mientras que el AMPA ha demostrado una biodegradación lenta aún en condiciones óptimas para la actividad bacteriana lo que resalta el riesgo de persistencia o contaminación ambiental de largo plazo (la Cecilia and Maggi 2018).

##### · Agua

El glifosato es soluble en agua y se disipa lentamente de la superficie hacia los sedimentos o partículas suspendidas. A pesar de la posibilidad de descomposición por fotólisis y degradación microbiana puede ser persistente durante algún tiempo en el ambiente acuático, con una vida media de cerca de 5 meses y en casos como lagunas o lagos puede permanecer en el sedimento hasta un año (Watts et al. 2016).

##### · Bioacumulación

Se ha encontrado bioacumulación en algunas especies de animales (gusano negro de California- *Lumbricus variegatus* (Contardo-Jara, Klingelmann, and Wiegand 2009), lombrices de tierra- *Alma millsoni*, *Eudrilus eugeniae* y *Libyodrilus violaceus* (F. Owagboriaye et al. 2020), ), en plantas (onagraria- *Ludwigia peploides* (Pérez et al. 2017)) y líquenes- *Xanthoria parietina* (Vannini et al. 2016).

##### • Exposición humana

La revisión de Gillezeau et al. (2019), incluyó ocho estudios que reportaron niveles ocupacionales y para-ocupacionales (agricultores) de glifosato en orina en 423 sujetos, 14 estudios reportaron niveles de glifosato en varios biofluidos en 3298 sujetos en población

---

\* a.e.: acid equivalent. La porción ácida del ingrediente activo (en esta caso glifosato), las tasas de herbicidas a base de ácido (2,4-D, dicamba, glifosato, dalapon, picloram) deben expresarse como equivalentes de ácido por unidad de área/volumen ("Acid Equivalent" 2015).

general. Los niveles de glifosato en orina para los sujetos expuestos ocupacionalmente estuvieron entre 0,26 a 73,5 µg/L; los niveles de exposición ambiental estuvieron en el rango de 0.16 to 7.6 µg/L.

En la revisión se incluyó un estudio realizado en Colombia en zonas de aspersión de glifosato (2005-2006). Participaron 112 individuos de los cuales el 50% manifestó el uso de plaguicidas en su trabajo. Se detectó glifosato en el 39,6% de los individuos y se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso del glifosato (aplicación manual) y los niveles de este herbicida en orina. En cuanto a la exposición a glifosato utilizado en la erradicación de cultivos ilícitos, no se tuvieron hallazgos concluyentes con respecto a la exposición (Varona et al. 2009).

## **2.3. Glifosato y efectos en salud humana**

De acuerdo con la revisión realizada por Agostini y col, en 2019, múltiples estudios han demostrado efectos del glifosato y de productos a base de glifosato en la salud humana. Estos estudios se pueden dividir en estudios experimentales (in vitro) y estudios de correlación (epidemiológicos). A continuación, se describen los hallazgos más importantes reportados en la revisión:

### **2.3.1. Estudios in vitro**

Estudios en células sanas como las células mononucleares de sangre periférica reportaron de forma más consistente los efectos toxicológicos del glifosato y de productos a base de glifosato.

Algunos de los resultados fueron la reducción de viabilidad de las células mononucleares de sangre periférica, disminución en los niveles del Adenosin Trifosfato (ATP), en cuanto a la morfología se encontró incrementos en la granularidad. Otros estudios encontraron disminución en los niveles de metilación en las CMSP. En células epiteliales se demostró que el glifosato solo o incluido en Roundup 3 plus induce anomalías en el estado antioxidante celular tales como el agotamiento del glutatión, desordenes enzimáticos que causan una reducción de la habilidad de defensa antioxidante y un aumento de la peroxidación lipídica. También se encontraron efectos citotóxicos en células madre, renales, hepáticas y gametos, las cuales se expusieron a dosis inferiores a las recomendadas para actividades agrícolas. Todas las formulaciones de glifosato causaron muerte celular dentro de las 24 horas de incubación. También se probó la inducción de apoptosis que fue confirmado por las características de fragmentación de ADN, la contracción y fragmentación nuclear, sugiriendo que los efectos deletéreos son proporcionales a la exposición a glifosato y dependientes de la naturaleza de la composición química del coadyuvante.

En células tumorales se ha reportado efectos citotóxicos del glifosato que tiene como consecuencia la proliferación y crecimiento de células de cáncer en humanos. Los resultados de estos estudios sugirieron que el Roundup afecta la supervivencia debido a la desregulación del ciclo celular y los cambios en el metabolismo. Los estudios realizados en líneas celulares de cáncer (coriocarcinomas, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, neuroblastomas) mostraron efectos como la disminución de la viabilidad celular, daños en el ADN, células apoptóticas y autofagia, entre otros.

### 2.3.2. Estudios epidemiológicos

#### Cáncer

Tres estudios reportaron una asociación moderada entre la exposición a glifosato y complicaciones relacionadas con cáncer

#### Enfermedades respiratorias

Se halló una asociación significativa entre glifosato y asma atópica y con sibilancias alérgicas y no alérgicas en agricultores, mostrando una relación exposición respuesta en la que el aumento del herbicida incrementa el riesgo de ambas condiciones (Hoppin et al. 2017). También se encontró una relación entre el glifosato y rinitis y aumento de los episodios de rinitis (Slager et al. 2010).

#### Efectos neurológicos

En cuanto a los efectos neurológicos se ha encontrado asociación entre la exposición prenatal a glifosato y riesgo de desorden del espectro autista (dea) y dea con discapacidad intelectual (von Ehrenstein et al. 2019). Otro estudio encontró que los individuos expuestos a usos del suelo asociados con glifosato tenían un riesgo 33% más alto de mortalidad prematura por enfermedad de Parkinson que aquellos que no estaban expuestos

#### Efectos congénitos o en la fertilidad

La revisión incluyó un estudio realizado en el Valle del Cauca, donde se utiliza el glifosato para la cosecha de la caña de azúcar. El estudio observó que las mujeres expuestas tardaban más en concebir (Sanin et al. 2009). Otro estudio reporta asociación entre abortos espontáneos tardíos (semanas 12-19) y exposición preconcepcional a glifosato (Arbuckle, Lin, and Mery 2001).

#### Otras enfermedades o problemas de salud

En el análisis multivariado de un estudio que observó una elevada frecuencia de enfermedades renales entre agricultores de Sri Lanka, el mayor riesgo para esta enfermedad se observó entre participantes que usaban glifosato como pesticida (Jayasumana, Gunatilake, and Siribaddana 2015).

### 2.3.3. Toxicidad

Tabla 1. Toxicidad Aguda del glifosato

Dosis Letal (DL50), Vía Oral	>2000 mg/kg
Concentración Letal (CL50), por inhalación	> 5 mg/L (4 horas de exposición)
Dosis Letal (DL50), Vía Dérmica	>2000 mg/kg

Tabla 2. Toxicidad Crónica del glifosato (Tarazona et al. 2017)

	Variables relevantes mg/kg/día	Dosis de referencia para evaluación de riesgo (mg/kg/día)
Toxicidad alimentaria crónica	Ratas (general) NOAEL: 100	Ingesta diaria aceptables (ADI): 0.5
	Ratones (general) NOAEL: 150	
	Roedores (reproductivo) NOAEL: 300	
Nivel de Exposición aceptable del operador		0.1 mg/kg

## 2.4. Marco legal para el uso del Glifosato en Colombia y el mundo

### 2.4.1. IARC

En 2017 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la OMS, clasificó al glifosato como probablemente carcinogénico para los humanos basada en evidencia limitada de cáncer en humanos y evidencia suficiente proveniente de estudios experimentales en animales. La IARC también concluyó que existe fuerte evidencia de la genotoxicidad del glifosato (puro y en formulaciones). Para llegar a estas conclusiones la IARC revisó cerca de 1000 estudios desarrollados por expertos independientes.

### 2.4.2. Estados Unidos

EL 4 de marzo de 1985, la Agencia para la Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) clasificó al glifosato como carcinogénico clase C. Esta consideración fue decidida por un

panel de la EPA denominado “Toxicology Branch Ad Hoc Committee”. La clasificación como carcinógeno C (Existe evidencia sugestiva del potencial carcinogénico) fue consignada en una revisión consensuada<sup>10</sup>. En 1991 la EPA cambió la clasificación del glifosato a de clase C a clase E que sugiere “evidencia de no-carcinogenicidad en humanos”(“A Short History of Glyphosate” 2017)

### 2.4.3. Latinoamérica

#### Argentina

En Argentina el glifosato se usa desde 1996 cuando el gobierno autorizó la venta de semillas genéticamente modificadas, resistentes al glifosato (Koop 2018). Argentina es uno de los países con mayor consumo de glifosato y de semillas resistentes al glifosato (Richmond 2018) en el mundo. Se estima su uso en más de 28 millones de hectáreas con una aspersión de 300 millones de litros de glifosato al año (Koop 2018).

En 2015 y tras el informe de la IARC sobre el glifosato, la Federación Sindical de Profesionales de la Salud de la República Argentina (FESPROSA) emitió un comunicado apoyando la decisión de la agencia internacional de clasificar al glifosato como probablemente carcinógeno. En dicho comunicado se menciona que 13 millones de argentinos estarían expuestos al glifosato y que en estudios realizados por médicos argentinos se encontraron incidencias aumentadas de abortos espontáneos, defectos congénitos, enfermedades de la piel y enfermedades neurológicas y respiratorias(“7 DE ABRIL | DÍA MUNDIAL DE LA SALUD” n.d.).

A la fecha, más de 400 municipios argentinos han restringido el uso de glifosato, entre ellos la ciudad de Rosario, que mediante la ordenanza número 9798 prohibió el uso de glifosato y al cual reaccionaron varias asociaciones agrarias manifestando su desacuerdo y demandando la ordenanza (Koop 2018; Infobae 2018).

#### Brasil

En agosto de 2018 un juez federal suspendió el uso de glifosato y registro de nuevos productos que contienen este agroquímico, ampliamente usado en Brasil(Sustainable Pulse 2018). Al mes siguiente se revocó la decisión bajo el argumento de afectación a la economía del país. Brasil es el exportador de soya más grande del mundo y su producción depende en gran parte del uso de glifosato, siendo Bayer (Monsanto) el mayor vendedor de este producto en Brasil (Reuters 2018). En febrero de 2019 la Agencia de Salud de Brasil (ANVISA) terminó una reevaluación de la seguridad del glifosato y llegó a las siguientes conclusiones:

- No cumple con los criterios prohibitivos mutagénico, cancerígeno, tóxico para la reproducción, teratogénico, entre otros.

- El mayor riesgo es para los trabajadores rurales y las personas que se mueven por las áreas de cultivo.
- Según la evidencia científica más actual, el riesgo está por debajo del límite aceptable.

ANVISA también estableció las dosis de referencia para evaluación de riesgo, así: límite para exposición aguda (24 horas) de 0,5 mg/kgpc/día, exposición del trabajador de 0,1 mg/kgpc/día y exposición crónica 0,5 mg/kgpc/día. Finalmente, ANVISA propuso una consulta pública para la aprobación de dicha reevaluación (Reuters 2019a; “Glifosato - Apresentação Reavaliação Toxicológica 2019 - Busca - Anvisa” n.d.).

#### El Salvador

En 2013 la Asamblea Legislativa de El Salvador votó la prohibición de 53 agroquímicos incluyendo el glifosato, sin embargo el presidente Mauricio Funes anuló esta decisión teniendo en cuenta que muchos de estos plaguicidas ya estaban prohibidos a nivel mundial y pidió que 11 de los 53 plaguicidas no fueran retirados del mercado indicando que eran necesarios para la producción agrícola y no estaban prohibidos a nivel internacional. Hoy en día se sigue usando glifosato en El Salvador aunque existen movimientos sociales que exigen la suspensión de su uso, basados en los múltiples casos de cáncer de riñón que la población ha asociado al uso de este plaguicida.

#### Canadá

Ocho de las diez provincias canadienses han restringido el uso de pesticidas a través de la prohibición del uso “cosmético” o “no esencial” de estos (Pilger 2016). Sin embargo Health Canadá emitió en 2017 una declaración sobre la reevaluación de los riesgos del uso del glifosato, concluyendo que (Canada 2017):

- El glifosato no es genotóxico y es poco probable que presente un riesgo de cáncer humano.
- No se espera que la exposición en la dieta (alimentos y agua potable) asociada con el uso de glifosato represente un riesgo para la salud humana.
- Los riesgos laborales y residenciales asociados con el uso de glifosato no son motivo de preocupación, siempre que se sigan las instrucciones actualizadas de la etiqueta.
- La evaluación ambiental concluyó que las zonas de amortiguación de rociado son necesarias para mitigar los riesgos potenciales para las especies no objetivo (por ejemplo, vegetación cerca de áreas tratadas, invertebrados acuáticos y peces) debido a la deriva del rociado.
- Cuando se usa de acuerdo con las instrucciones revisadas de la etiqueta, no se espera que los productos de glifosato representen riesgos para el medio ambiente.

· Todos los usos de glifosato registrados tienen valor para el control de malezas en la agricultura y el manejo de tierras no agrícolas.

En junio de 2019, la provincia de New Brunswick anunció la reducción de la aspersion de glifosato en algunas áreas y futuras regulaciones del uso del pesticida<sup>24</sup>.

#### 2.4.4. Europa

En julio de 2019 el parlamento austriaco votó la prohibición total del uso del glifosato en su territorio, convirtiéndose en el primer país de la Unión Europea en tomar este tipo de medidas para proteger a la población (CNN n.d.). A partir de enero de 2020 se hace efectiva la decisión del parlamento de Austria.

En Bélgica está prohibido el uso individual del glifosato desde julio de 2017 aunque en 2016 las ciudades de Bruselas y Valonia ya habían expedido decretos en este sentido (Hedlund 2017).

En septiembre de 2018 la República Checa anunció la prohibición el uso general del glifosato, permitiendo su uso solo en casos en el que no exista otro método eficiente (“Czech Republic to Restrict Use of Glyphosate Weedkiller” n.d.). Sin embargo, en noviembre del mismo año el Ministro de Agricultura manifestó su preocupación por la competitividad del sector agrícola después de entablar conversaciones con las asociaciones de agricultores de la República Checa. Finalmente la prohibición se dio solo para el uso del glifosato como desecante de cultivos de alimentos (“Czech Mate for Roundup? | ARC2020” 2019).

Dinamarca ha liderado el movimiento hacia las alternativas a los pesticidas en áreas urbanas. De hecho ha sido el único país de la Unión Europea que ha reducido el uso de glifosato en los últimos 5 años (“Alternatives methods in weed management to the use of glyphosate and other herbicides: The case of glyphosate” 2018). La Autoridad Danesa de Ambiente Laboral (WEA, por sus siglas en inglés), declaró el glifosato como carcinógeno en un informe presentado en 2015, reforzando la decisión de la OMS sobre el glifosato como probable carcinógeno<sup>30</sup>. Se anunció que en 2018 se prohibiría el uso del glifosato antes de la cosecha de alimentos, la aspersion debe preceder la cosecha por lo menos en 30 días, con el fin de evitar residuos de glifosato en alimentos como arvejas, cebada y otros granos, esta restricción se extendió permitiendo el uso de glifosato solo antes de la emergencia del cultivo (“Alternatives methods in weed management to the use of glyphosate and other herbicides: The case of glyphosate” 2018; Ministry of Environment and food 2017).

En cumplimiento de un fallo judicial, Francia prohibió la venta del controvertido herbicida Roundup en enero de 2019. La Agencia Francesa de seguridad de Alimentos y Ambiental (ANSES) se pronunció anunciando la cancelación del registro de Roundup y la revisión del fallo (“France Takes Roundup Weed-Killer off Market after Court Ruling” n.d.). Después de la medida, cerca de 20 municipalidades del país han prohibido el glifosato, desafiando al

gobierno que actualmente está procediendo con acciones legales para permitir el uso del glifosato. Aunque el presidente Emmanuel Macron había dicho en 2017 que buscaría la prohibición del glifosato en un período de tres años, su posición más reciente apunta a que no es posible una prohibición total del glifosato (Reuters 2019b).

En septiembre de 2019 los alemanes decidieron que el glifosato estará prohibido en Alemania para finales del 2023, después de un esfuerzo gradual para reducir su uso en la agricultura. El plan, que busca proteger a los insectos, hace parte de un programa de la Ministra de Ambiente Svenja Schulze. Inicialmente se prohibirá el uso del pesticida en jardines residenciales, parcelas y los bordes de los campos de cultivo (Welle (www.dw.com) n.d.). La iniciativa se presentó después del anuncio de Austria de prohibir completamente el glifosato y de la decisión de los 20 alcaldes en Francia de prohibir su uso en sus ciudades (Welle (www.dw.com) n.d.). Adicionalmente, muchos supermercados y tiendas de jardinería han empezado a retirar de sus estantes el producto Roundup.

Grecia fue uno de los nueve países que se opusieron a la re-autorización de la licencia de 5 años para el glifosato otorgado por la Comisión Europea en noviembre de 2017 (Michalopoulos 2018), a pesar de haber aprobado en marzo de 2018 una licencia de cinco años para el Roundup de Monsanto (Kokkinidis n.d.).

En 2016 el Ministro de Salud de Italia impuso una serie de restricciones al uso del glifosato, prohibiendo su uso en áreas frecuentadas por el público o por grupos poblacionales vulnerables (parques, jardines, al lado de carreteras y vías del tren, áreas urbanas, áreas deportivas o de recreación, áreas verdes dentro de colegios y áreas adyacentes a centros de salud). También se prohibió el uso del glifosato como desecante ("Italy Places Important Restrictions on the Use of Glyphosate" 2016). Italia también fue uno de los países que votó en contra del re licenciamiento del glifosato en Europa y cumplió un papel activo cuestionando la seguridad del químico y preocupación por los potenciales efectos en la salud ("France, Sweden, Italy and the Netherlands Rebel Against Relicensing of Monsanto's Glyphosate" 2016).

Luxemburgo se ha propuesto un tiempo máximo para la eliminación del glifosato (año 2021), y para cumplir esta meta se deben buscar alternativas eficientes que puedan reemplazar el pesticida ("Glyphosate: Alternatives Must Be Found from 2021 Onwards: Agricultural Syndicate" n.d.). Después de la declaración de la AIRC en 2015, varios supermercados de Luxemburgo retiraron los productos con glifosato de sus estantes, algunos incluso instalaron puestos para recibir en devolución productos vendidos previamente ("Cactus Collaborates with Customers to Remove Glyphosate from Gardening" n.d.).

En Holanda está prohibido, desde 2015, el uso no comercial de productos que contengan glifosato<sup>41</sup>. En Portugal está prohibido el uso de glifosato en espacios públicos, a pesar de esto sigue siendo el pesticida más vendido en el país y en estudios realizados por ONGs se

ha encontrado glifosato en el 100% de las muestras de orina recolectadas (“Portugal’s Glyphosate Levels Way above Recommended” n.d.).

Algunas ciudades de Escocia, como Aberdeen y Edimburgo, están gestionando restricciones al uso del glifosato que pretenden reducir progresivamente su uso (“Aberdeen First UK Council to Cut Herbicides by Using ‘Hot Water’ Weedkiller” n.d.). En 2017, cinco de los 6 parlamentarios escoceses ante la UE votaron a favor de la reducción progresiva del glifosato<sup>44</sup>. En España sucede lo mismo con las ciudades de Barcelona, Madrid, Zaragoza y la región de Extremadura<sup>45</sup>. De otra parte, después de la declaración de la IARC en 2015 algunos supermercados suizos retiraron productos con glifosato de sus estantes.

Aunque Eslovenia no ha prohibido o restringido el uso del glifosato, fue uno de los 6 países que solicitaron a la Comisión Europea un plan para la eliminación del glifosato. También, seis de los nueve estados de la Unión Europea que votaron negativamente por el relicenciamiento del glifosato, enviaron una carta a la Comisión Europea solicitando la realización de estudios y la búsqueda de alternativas al glifosato que permitan un plan para abandonar el uso de este pesticida (Michalopoulos 2018).

El 15 de abril de 2019, los Estados miembros aprobaron la propuesta de la Comisión de designar a cuatro Estados miembros (Francia, Hungría, Países Bajos y Suecia) que actúen conjuntamente como 'relatores' para la próxima evaluación del glifosato: este grupo de Estados miembros se conocerá como el Grupo de Evaluación de Glifosato (AGG) (RIBEIRO 2017).

#### 2.4.5. Regulaciones en Colombia

En Colombia se usan los plaguicidas para erradicación de cultivos ilícitos desde 1978. Con el apoyo del gobierno norteamericano, Colombia ha hecho uso de la aspersión aérea con glifosato como método eficaz para la erradicación de cultivos.

Antes de 1981 los norteamericanos habían prohibido cualquier tipo de ayuda financiera para realizar fumigaciones con pesticidas (en esa época se usaba el Paraquat, que es altamente tóxico), pero a partir del 1981, cuando Ronald Reagan levantó esa prohibición se inició la fumigación aérea de zonas con cultivos de uso ilícito. Iniciando con la Sierra Nevada que para inicios de los 80 estaba inundada con cultivos de marihuana, la aspersión con glifosato (menos nocivo), con autorización del Ministerio de Salud. Entre 1982 y 1984 se fumigó intensivamente los cultivos de marihuana en la Sierra Nevada y paralelamente fueron surgiendo voces que advertían de la afectación al medio ambiente y a la salud del glifosato. Las afectaciones fueron documentadas mediante registros audiovisuales, imágenes y estudios realizados por personal médico y ambiental especializado. Entre los efectos directos estaba la muerte de animales, la pérdida de cultivos y afectaciones a la salud humana (vómito, diarrea, erupciones cutáneas). Una de las consecuencias indirectas de la aspersión aérea fue la pérdida de la soberanía alimentaria en los pueblos indígenas y

campesinos, generando una hambruna debido a la destrucción de los cultivos de pancoger (Vargas-Chaves, 2018).

La primera sentencia que cuestionó y falló en contra del PECIG (Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante aspersión aérea con el herbicida Glifosato) se dio el 19 de junio de 1992 por parte del Tribunal Administrativo del Magdalena, que reconoció el efecto que tuvo el glifosato en la pérdida de cultivos y en el deterioro del suelo en el corregimiento de Gaira en la Sierra Nevada de Santa Marta. Sin embargo, el Consejo de Estado impugnó este fallo argumentando que “la actividad efectuada por el estado beneficiaba el interés general, y cualquier daño ocasionado como consecuencia de la misma, no era otra cosa sino el sacrificio que el común de los ciudadanos deben normalmente soportar” (Vargas-Chaves, 2018).

El 29 de mayo de 2015, basados en el principio de precaución, el Consejo Nacional de Estupefacientes emitió la Resolución 006 “Por la cual se ordena la suspensión del uso del herbicida glifosato en las operaciones de erradicación de cultivos ilícitos mediante aspersión aérea”. En 2017, la Corte Constitucional emitió tres sentencias relacionadas con acciones de tutela falladas en contra de comunidades afectadas por la aspersión aérea con glifosato. Las sentencias T-080, T-236 y T-300 se fallaron a favor de los demandantes, comunidades indígenas y afrodescendientes de Guaviare, Chocó y Caquetá y específicamente, la sentencia T-236 ordenó la no reanudación del Programa de Erradicación de Cultivos ilícitos mediante Aspersión Aérea con Glifosato (PECIG).

La Sentencia T-236 tiene su origen en una tutela negada al personero del Municipio de Nóvita. En 2012 se realizaron aspersiones aéreas en Nóvita que causaron molestias a la población, específicamente afectación a los cultivos lícitos, fuentes de agua y zonas habitadas. Los derechos fundamentales entutelados fueron: a la consulta previa, a la salud, a la identidad cultural y étnica y a la libre determinación de los pueblos indígenas y afrodescendientes del municipio de Nóvita. La tutela fue negada en primera instancia por improcedente bajo el argumento de que no existía un perjuicio irremediable que justificara acudir a la acción de tutela. La segunda instancia confirmó la decisión de la primera instancia y afirmó que la tutela pretendía la protección de los derechos de la naturaleza colectiva cuyo amparo debía realizarse a través de la acción popular. En 2014 la tutela fue seleccionada para revisión por la corte constitucional que, en 2017, emitió la sentencia T-236:

*PRIMERO.- REVOCAR el fallo proferido el 18 de septiembre de 2013 por la Sala Jurisdiccional Disciplinaria del Consejo Superior de la Judicatura, que negó la acción de tutela promovida por el Personero Municipal de Nóvita, Chocó, y en su lugar CONCEDER la tutela de los derechos fundamentales a la consulta previa de las comunidades indígenas y afrodescendientes asentadas en ese municipio, así como del derecho a la salud y al ambiente sano de todas las personas que lo habitan.*

*SEGUNDO.- ORDENAR al Gobierno Nacional que por medio de las entidades que determine el Consejo Nacional de Estupefacientes, adelante un proceso de consulta con las comunidades étnicas de Novita, Chocó, mediante un procedimiento apropiado, teniendo en cuenta los parámetros fijados en el apartado 4.7 de la parte motiva de esta sentencia, en orden a establecer el grado de afectación que el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante Aspersión Aérea con Glifosato (PECIG), mientras estuvo vigente, causó en la integridad física, cultural, social y económica de dichas comunidades. Este proceso deberá completarse en un periodo de sesenta (60) días hábiles contados a partir de la notificación de esta providencia, prorrogable, por solicitud de las partes, por una sola vez, por un periodo de treinta (30) días adicionales. Dentro del término de la consulta el Consejo Nacional de Estupefacientes, deberá proferir una resolución en la que se consignen los resultados de la misma. De no ser posible una decisión concertada entre el Gobierno Nacional y las comunidades, corresponderá al Consejo Nacional de Estupefacientes, con base en evidencia científica, definir el nivel de afectación, de acuerdo con los parámetros fijados en el apartado 4.7 de la parte motiva de esta sentencia, sin desconocer las inquietudes y expectativas de las comunidades étnicas consultadas, con el fin de mitigar, corregir o restaurar los efectos de las medidas que pudieron tomarse sin su participación, sobre las riquezas culturales y naturales de las comunidades afectadas.*

*TERCERO.- ORDENAR al Consejo Nacional de Estupefacientes no reanudar el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante Aspersión Aérea con Glifosato (PECIG), por las razones expuestas en esta sentencia.*

*CUARTO.- El Consejo Nacional de Estupefacientes solo podrá modificar la decisión de no reanudar el PECIG, cuando haya diseñado y se haya puesto en marcha, por medio de las medidas legales y reglamentarias que sean pertinentes, un proceso decisorio con las siguientes características mínimas:*

- 1. La regulación debe ser diseñada y reglamentada por un órgano distinto a las entidades encargadas de ejecutar los programas de erradicación de cultivos ilícitos, e independiente de esas mismas entidades.*
- 2. La regulación debe derivarse de una evaluación del riesgo a la salud y otros riesgos, como el riesgo al medio ambiente, en el marco de un proceso participativo y técnicamente fundado. Este proceso de evaluación deberá realizarse de manera continuada.*
- 3. El proceso decisorio deberá incluir una revisión automática de las decisiones cuando se alerte sobre nuevos riesgos. La legislación o*

*reglamentación pertinente deberá indicar las entidades con la capacidad de expedir dichas alertas, pero como mínimo deberá incluirse a las entidades nacionales y del orden territorial del sector salud, las autoridades ambientales y las entidades que conforman el Ministerio Público.*

*4. La investigación científica sobre el riesgo planteado por la actividad de erradicación, que se tenga en cuenta para tomar decisiones, deberá contar con condiciones de rigor, calidad e imparcialidad, de acuerdo con los parámetros fijados en el apartado 5.4.3.4 de esta providencia.*

*5. Los procedimientos de queja deberán ser comprensivos, independientes, imparciales y vinculados con la evaluación del riesgo.*

*6. En todo caso, la decisión que se tome deberá fundarse en evidencia objetiva y concluyente que demuestre ausencia de daño para la salud y el medio ambiente.*

*QUINTO.- ORDENAR a la Defensoría del Pueblo y a la Procuraduría General de la Nación que, de manera conjunta, supervisen el cumplimiento de este fallo. Igualmente, ORDENAR al Ministerio de Justicia y del Derecho, como entidad presidente del Consejo Nacional de Estupefacientes, que dentro del término de sesenta (60) días hábiles contados a partir de la notificación de esta sentencia, informe a la Defensoría del Pueblo, a la Procuraduría General de la Nación y a la Corte Constitucional sobre el cumplimiento del punto resolutivo segundo, y dentro del término de seis (6) meses contados a partir de la notificación de esta sentencia, informe a la Defensoría del Pueblo, a la Procuraduría General de la Nación y a la Corte Constitucional sobre las medidas legislativas y/o reglamentarias que se hayan adoptado para cumplir los puntos resolutivos segundo, tercero y cuarto de esta sentencia, así como sobre su implementación.*

*SEXTO.- ORDENAR al señor Procurador General de la Nación y al señor Defensor del Pueblo, que establezcan por común acuerdo la manera de hacer el seguimiento de las órdenes proferidas en este fallo. Igualmente, por conducto del Ministerio de Justicia y del Derecho, ORDENAR a todas las entidades que conforman el Consejo Nacional de Estupefacientes cumplir las instrucciones que desde el Ministerio Público se impartan para la supervisión del cumplimiento de este fallo.*

No obstante, durante el año 2019 la controversia volvió a avivarse tras el anuncio del gobierno del presidente Duque de la intención de reanudar las aspersiones luego del compromiso adquirido con el gobierno Trump y con la posible amenaza de decertificación del país por el incremento de los cultivos y la supuesta falta de efectividad en el control de los cultivos ilícitos. Un borrador de decreto fue pasado a principios de 2020 con el que el

gobierno Duque planifica dar respuestas a los condicionamientos de la Corte Constitucional. El Decreto adoptaría medidas para empoderar a la Agencia Nacional de Licencias Ambientales (ANLA) y al Instituto Nacional de Salud (INS) para hacer seguimiento, evaluación y control del riesgo de la ejecución del programa de aspersión.

# SENTENCIA T 236 DE 2017

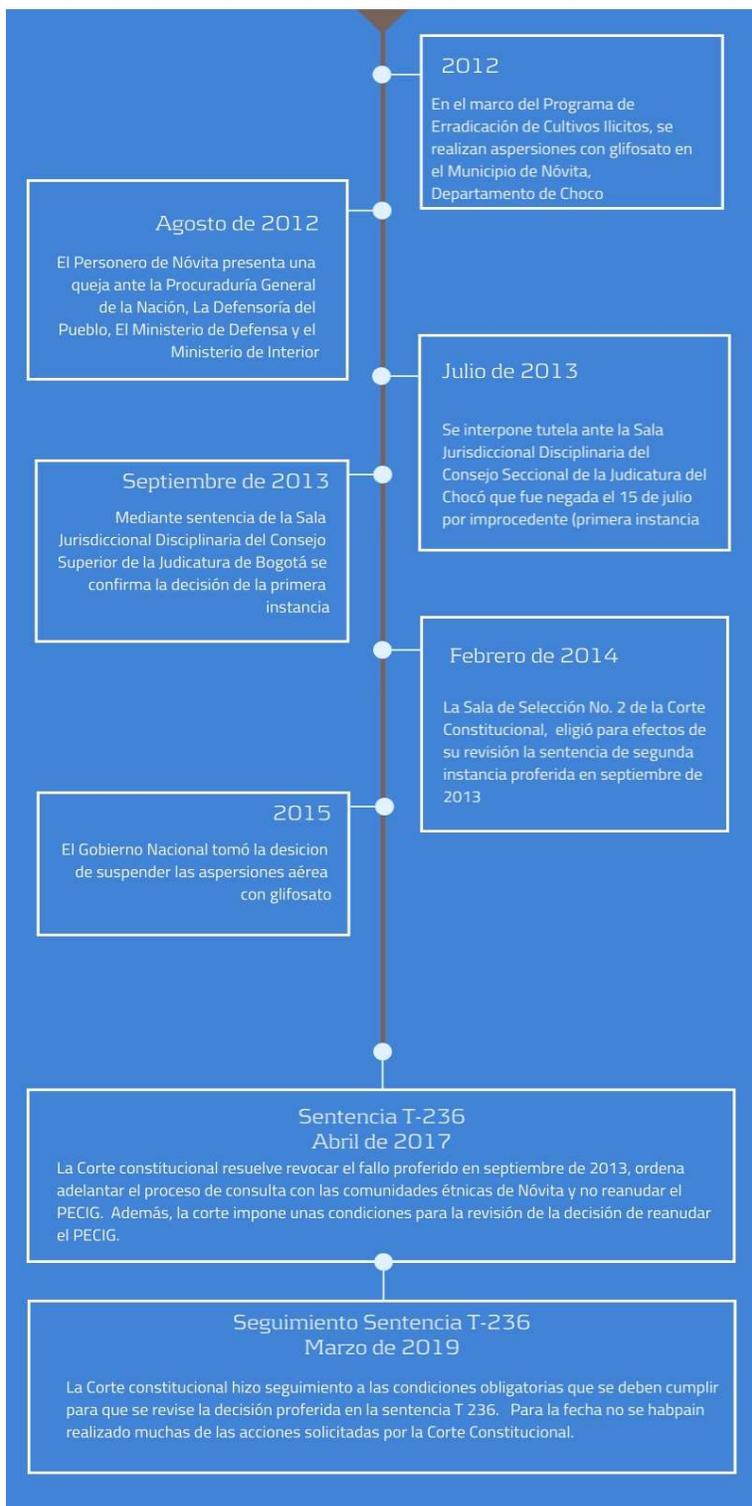


Ilustración 5. Línea de tiempo Sentencia T-236 de 2017

### **3. Finalidad y preguntas para la revisión sistemática**

Recopilar la evidencia sobre la relación entre el glifosato y la salud reproductiva en el mundo, que contribuya a la toma de decisiones en cuanto a control y regulación del uso del glifosato con fines agrícolas/control de cultivos ilícitos en el caso colombiano.

#### **3.1. Pregunta principal**

¿Están las poblaciones humanas expuestas al glifosato a riesgo de desarrollar alteraciones fisiopatológicas que afecten su salud reproductiva en cualquier etapa de la vida?

#### **3.2. Preguntas secundarias**

En poblaciones humanas expuestas por aire, tierra, suelo, alimentos o leche materna al glifosato u otros compuestos basados en glifosato ¿Cuál es la evidencia sobre los efectos en la salud reproductiva generados por esta exposición?

En animales o muestras de tejido biológico animal o humano expuestos al glifosato u otros compuestos basados en glifosato ¿Cuál es la evidencia sobre los efectos en la salud reproductiva generados por esta exposición? ¿Qué mecanismos describe?

¿Existe evidencia que muestre efectos del glifosato u otros compuestos basados en glifosato, sobre el efecto transgeneracional en la salud reproductiva humana? ¿Qué mecanismos describe?

¿Cuál es la evidencia sobre la relación glifosato y efectos en la salud reproductiva humana conducida en población colombiana?

### **4. Enfoque de la revisión sistemática**

La salud reproductiva humana para esta revisión sistemática se entiende según lo definido por la OMS como la que “...aborda los mecanismos de la procreación y el funcionamiento del aparato reproductor en todas las etapas de la vida. Implica la posibilidad de tener una sexualidad responsable, satisfactoria y segura, así como la libertad de tener hijos si y cuando se desee. Esta concepción de la salud reproductiva supone que las mujeres y los hombres puedan elegir métodos de control de la fertilidad seguros, eficaces, asequibles y aceptables, que las parejas puedan tener acceso a servicios de salud apropiados que permitan a las mujeres tener un seguimiento durante su embarazo y que ofrezcan a las parejas la oportunidad de tener un hijo sano.”

De esta manera los puntos finales o resultados en salud de exploración de esta revisión se configuran como:

- Salud reproductiva del hombre y la mujer en todas las etapas de la vida
- Los efectos en la fertilidad, embarazo, desarrollo del feto y efectos en el desarrollo.
- Los efectos en la salud mental como consecuencia de los efectos mencionados anteriormente.
- Los efectos transgeneracionales de la exposición al glifosato

La exposición al Glifosato, por su parte, en esta revisión sistemática se refiere al uso agrícola de este agente, el cual puede generar exposiciones directas o indirectas. Para esta revisión las exposiciones directas son aquellas observadas en agricultores y personas expuestas a glifosato por manipulación; e indirectas se refieren a aquellas encontradas en agua, suelo, aire, leche materna o alimentos.

## **5. Métodos**

Para responder a las tres primeras preguntas de investigación se diseñó una revisión sistemática. La primera sección de los métodos describe brevemente las características de este tipo de investigación y las razones por las que se ha escogido para explorar los efectos del glifosato en la salud reproductiva humana. La cuarta pregunta de investigación, que tiene que ver con la exploración de la evidencia en Colombia, fue realizada a través de la exploración de los sitios web de COLCIENCIAS, universidades e instituciones colombianas a través de una metodología diferente que se presenta después del reporte de la revisión sistemática.

Ambos abordajes constituyeron el insumo principal para la realización de una consulta con expertos que permitió validar los enfoques y métodos usados y enriquecer la discusión sobre las posibles implicaciones de sus hallazgos. El informe de la consulta de expertos que describe la metodología abordada, las conclusiones y recomendaciones de la reunión se presentan en Anexo 8

### **5.1 Revisión sistemática, conceptos y justificación**

La revisión sistemática es una metodología de investigación para recopilar evidencia científica relevante a una pregunta o preguntas de investigación, con el objetivo de evaluarla, sintetizarla e informar el desarrollo de políticas públicas, investigación futura o la práctica clínica (Munn et al., 2018).

Existen otros métodos de revisión de la literatura científica que pueden aportar al desarrollo de políticas públicas, sin embargo, la revisión sistemática sigue un proceso predefinido y estructurado que busca minimizar el sesgo en la selección de literatura (Moher et al., 2015). La revisión de literatura tradicional (algunas veces llamada revisión narrativa), por ejemplo, puede recopilar información de la manera más exhaustiva posible, a través de la selección de los artículos más representativos del tema en estudio o de su selección en un número determinado de revistas científicas reconocidas. No obstante, los métodos para conducir estas revisiones pueden estar influenciados por la experiencia y la formación de la persona que hace la revisión (Pare and Kitsiou, 2017).

La revisión sistemática ha sido utilizada ampliamente en el ámbito clínico de la medicina. Sin embargo, la fortaleza respecto a la posibilidad de replicación de los métodos y el control del sesgo en la selección de estudios ha hecho que su uso se extienda a otras áreas como la salud pública. Incluso otras disciplinas como las ciencias sociales y humanas han introducido esta metodología en sus métodos de investigación. Protocolos e informes han estado disponibles a través de organizaciones como The Cochrane, Campbell Collaborations, Joanna Briggs Institute y el registro internacional de revisiones sistemáticas, PROSPERO de la Universidad de York. Estas organizaciones han alentado la construcción de protocolos cada vez más detallados y enfocados. De esta manera, el Ottawa Research Institute y la Universidad de Oxford han promovido las guías PRISMA que buscan el reporte transparente de las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Así, es posible encontrar guías para realizar estas revisiones en diferentes tipos de estudios, por ejemplo, aquellos enfocados a evaluar pruebas diagnósticas, a recolectar información de pacientes, a investigar la equidad, etc. y otros temas que pueden servir a diferentes disciplinas (Moher et al., 2015). Otras guías más especializadas se pueden encontrar para temas especializados elaboradas, como aquellas que buscan la transparencia en la publicación de revisiones sistemáticas relacionadas con compuestos tóxicos y salud.

A pesar de fortalezas en su diseño, las revisiones sistemáticas han sido objeto de críticas relacionadas con su influencia en el desarrollo de políticas públicas. Si bien, se ha reconocido a las revisiones sistemáticas –y a los meta-análisis– como los estudios más fuertes según la jerarquía de la evidencia científica, su utilidad puede estar mediada por las preferencias de los grupos académicos respecto al uso de métodos de compilación de literatura, por debilidades en la comunicación de sus hallazgos a tomadores de decisión o porque estas revisiones pueden llegar a ser muy específicas y limitar su uso a un contexto específico. En respuesta, se ha argumentado que los resultados más exitosos en cuanto a la aplicación de estas investigaciones están relacionados con la incorporación de tomadores de decisión y equipos interdisciplinarios para su conducción e interpretación de sus hallazgos. También, el éxito se ha relacionado con el uso de estrategias de comunicación que apunte a poblaciones específicas al momento de generar recomendaciones a partir de los resultados de este tipo de revisiones (Fox, 2017).

Para esta investigación, se diseñó una revisión sistemática para evaluar los efectos del glifosato en la salud reproductiva humana basada en estudios realizados en cualquier país con el objetivo de informar el proceso de decisión sobre la regulación del glifosato en Colombia. Desde el grupo investigador se reconoce que esta revisión sistemática no influirá en el proceso de toma de decisiones en Colombia si se ve como una única fuente de evidencia. Esta se propone como una porción de la información mundial y local que requiere de la articulación con los hallazgos de otras disciplinas y experiencias de otros sectores involucrados que debe orientarse por procesos de divulgación y discusión que tengan en cuenta diferentes audiencias interesadas.

Los métodos para esta investigación siguieron las guías de elaboración de protocolos PRISMA-P, 2015 (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis Protocols, 2015)(Moher, Stewart, and Shekelle 2015) y las guías para la realización de revisiones sistemáticas con agentes tóxicos como el glifosato (Schaefer and Myers 2017). En la ilustración 3, se muestra el proceso para llevar a cabo esta revisión sistemática de acuerdo a estas guías. La primera parte del proceso se refiere a la preparación de la pregunta problema y el planteamiento de la posible estrategia de búsqueda. Para lo anterior se construyó un protocolo que se refino a

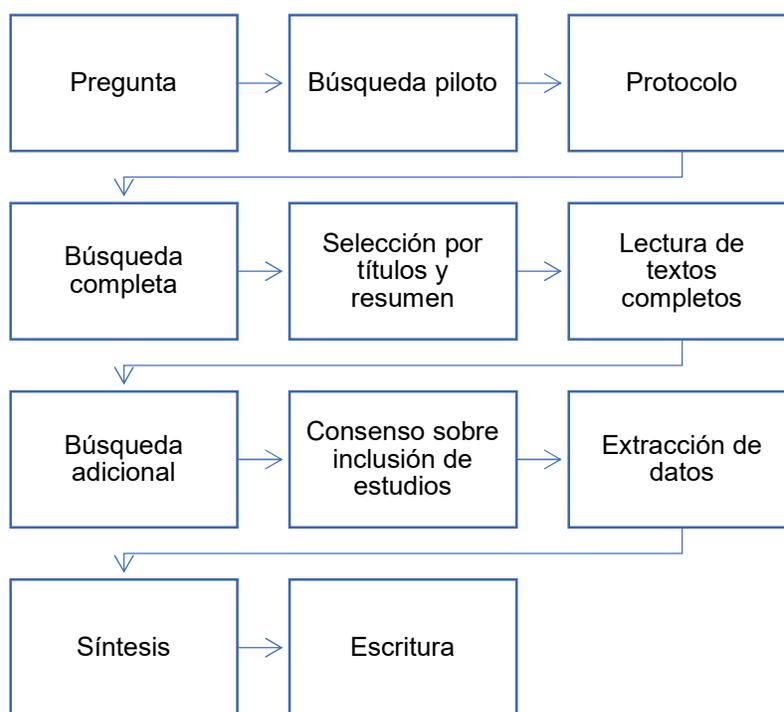


Ilustración 6. Proceso para llevar a cabo la revisión sistemática

través de pruebas piloto de las posibles fuentes de información –o bases de datos de revistas científicas- y de los mejores términos o combinación de términos relacionados con el tema de interés. Posteriormente, se realizó la búsqueda definitiva de estudios a través de un proceso de depuración o tamizaje. De esta

manera, es posible identificar estudios duplicados, luego filtrar los estudios relevantes a partir de la lectura de títulos, posteriormente del descarte a través de resúmenes y al final, la selección de estudios a través de texto completo. Búsquedas adicionales fueron permitidas a través de estrategias complementarias para encontrar estudios no identificados en los pasos anteriores. Hacia el final están los procesos relacionados con extracción de datos, síntesis de la información recolectada, y la escritura de informes.

### 5.1.2 Elegibilidad de los estudios

La siguiente tabla resume los criterios de inclusión y exclusión para la selección de los estudios.

*Tabla 3 Criterios de inclusión y exclusión*

<b>Aspecto</b>	<b>Inclusión</b>	<b>Exclusión</b>
<b>Diseño del estudio</b>	Estudios observacionales y experimentales conducidos en humanos. Estudios experimentales conducidos en animales (In vivo/In vitro).	Estudios observacionales en animales que no puedan extrapolarse directamente en la salud humana.
<b>Población</b>	Estudios conducidos en poblaciones humanas, sin restricciones de edad, sexo o etnia. Estudios conducidos en animales, sin distinción de especie.	Estudios observacionales en animales que no puedan extrapolarse directamente en la salud humana.
<b>Exposición</b>	Estudios cuyo objetivo primario o secundarios involucre al glifosato que evalué la exposición así: Exposición directa: aquellas observadas en agricultores y personas expuestas al Glifosato por manipulación. Exposición indirecta: aquellas encontradas en agua, suelo, aire, leche materna o alimentos.	No aplica
<b>Efecto en la Salud</b>	Estudios que exploren los efectos en la salud reproductiva humana. Estudios que exploren las disfunciones o alteraciones fisiopatológicas que la función reproductiva humana en modelos biológicos humanos o animales.	Otros efectos
<b>País de interés</b>	Cualquier país	No aplica
<b>Idioma</b>	Estudios cuyo resumen y/o texto se encuentren en español o inglés.	No aplica

<b>Otros</b>	Estado de publicación: Investigación original publicada en revistas indexadas. Sin distinción de año de publicación.	Fuente de financiamiento: Laboratorios farmacéuticos o industria privada. Forma de publicación: diferente a artículo de investigación.
--------------	---	--

Diseño del estudio: la revisión incluyó estudios que permitieran describir y en lo posible explicar la relación entre glifosato y la salud reproductiva humana. Para esto, se incluyeron todos los estudios observacionales que exploraran esta relación primaria o secundariamente. Los estudios observacionales fueron series de caso, estudios de corte transversal y de cohorte prospectiva o retrospectiva, y estudios experimentales como los ensayos clínicos o estudios in vitro. Así mismo son incluidos estudios experimentales en animales (In vitro, In vivo) que puedan ser extrapolables directa o indirectamente en la salud humana.

Población de interés: esta revisión está enfocada en los efectos en la salud reproductiva humana sin distinción de sexo, edad o etnia. Para este propósito también se incluyen estudios en animales sin restricción de tipo de especie, cuyos resultados puedan ser extrapolables a la salud humana. Se incluyeron los artículos en los cuales el autor hiciera explícito que sus hallazgos son extrapolables.

Los estudios en animales fueron incluidos de acuerdo a la especie de interés basados en Schatten et al (2017) como los más usados y útiles para la extrapolación a la salud reproductiva humana (ver tabla siguiente). También se tuvo en cuenta si los autores del estudio hacían mención explícita de la utilidad del modelo animal para la explicación de efectos en adultos

Tabla 4 Modelos en animales incluidos en la revisión sistemática

<b>Aspecto de la reproducción humana</b>	<b>Modelo</b>	<b>Órgano o proceso recomendado para estudiar en humanos</b>
<b>Biología de la placenta</b>	Células de placenta humana	Varias limitaciones relacionadas con vida útil, disponibilidad de células adecuadas para su estudio y respuesta diferente en in-vitro vs in-vivo, entre otros
	Ratón casero	Reimplantación del embrión incluyendo diferenciación trofoblastica
	Guinea Pig	Invasión trofoblastica y estudios de remodelación arterial materna, ambos de importancia en el estudio de pre eclampsia
	Conejo	Restricción del crecimiento intrauterino y estudio de eventos placentarios tempranos
	Oveja	Estudios de interacción materno fetal

<b>Aspecto de la reproducción humana</b>	<b>Modelo</b>	<b>Órgano o proceso recomendado para estudiar en humanos</b>
	Macaco Rhesus	Genómica comparativa Y evaluación de tecnologías en la reproducción asistida
<b>Programación fetal de la reserva de ovarios, su función y fertilidad</b>	Oveja, terneros, novilla, mono, cerdo, monos, conejos, corderos	Impacto de desafíos ambientales durante la etapa prenatal en las células germinales (Oogonia fetal), en los folículos ováricos y número y calidad de oocitos.
	Oveja, ratas, roedores	Disruptores endocrinos
	Ratas	Expresión genética en el desarrollo folicular, esteroidogenesis en edad prepuberal
<b>Gametogénesis y RNA no codificante</b>	Células humanas Ratones Drosophila Caenorhabditis elegans	Infertilidad masculina o femenina a través del estudio de enzimas (Drosha or Dicer) o sus cofactores que regulan microRNA
<b>Folículos ováricos</b>	Vaca	Foliculogenesis
<b>Metabolismo del embrión y del oocito</b>	Células humanas, In vivo/In vitro maduración de oocitos Vaca Cerdo Yegua Rana de uñas africana (Xenopus laevis)	Diferente aspectos del metabolismo
<b>Diversos aspectos de la reproducción</b>	Perro	Fertilidad, maduración-pubertad, fertilidad, tecnologías en la fertilización, contracepción, otros incluido cáncer
	Cerdo	Crecimiento intrauterino, otros eventos postnatales
<b>Inflamación en el embarazo</b>	Roedores, ovejas y primates no humanos	Resultados adversos en el embarazo
<b>Edad materna y reproducción</b>	Yegua	Reserva de ovarios, folículos, ciclos de reproducción, fertilidad, tecnologías en la fertilización,

<b>Aspecto de la reproducción humana</b>	<b>Modelo</b>	<b>Órgano o proceso recomendado para estudiar en humanos</b>
<b>Tecnologías en la reproducción</b>	Ratas y grandes mamíferos	Desarrollo pronuclear y otros relacionados con epigenética
<b>Metabólica en biología de la reproducción</b>	Cerdo, cabra, oveja y vaca	Fertilidad masculina
<b>Genética y toxicidad</b>		

Fuente: Adaptado de Schatten, H., & Constantinescu, G. M. (Eds.). (2017). Animal models and human reproduction. John Wiley & Sons.

Exposición: la exposición de interés es el uso agrícola del glifosato en su forma pura o combinada, ya sea formulaciones comerciales de herbicidas basados en glifosato o en compuestos de uso agrícola que incluyan al glifosato como componente secundario. Esta exposición se da de forma directa (agricultores, personas expuestas a glifosato por manipulación) o indirectamente del uso del glifosato en las matrices agua, aire, suelo, alimentos y leche materna.

Efectos en la salud: los efectos en la salud reproductiva en todas las etapas de la vida. Así, se tuvieron en cuenta estudios sobre alteraciones fisiopatológicas con consecuencias negativas en la función reproductiva del hombre o la mujer, en el desarrollo de la gestación, en los productos del embarazo. También se incluyeron estudios que exploraran las alteraciones fisiopatológicas de fetos y recién nacidos e indicadores de mortalidad materna, fetal e infantil, así como efectos en adolescencia y edad adulta. Así mismo, se incluyeron estudios que exploraran efectos transgeneracionales.

### 5.1.3 Fuentes de información

La búsqueda de estudios se realizó a través de bases de datos electrónicas. Opcionalmente se revisaron referencias bibliográficas de los artículos seleccionados como texto completo para garantizar la inclusión de aquellos estudios no captados en la búsqueda. El contacto a los autores se realizó para aclarar información en la fase de lectura de artículos en texto completo. Esta revisión no tuvo en cuenta literatura gris o registros de investigaciones ya que solo incluye investigación original publicada en revistas indexadas. Las características de las bases de datos tomadas en cuenta para la selección o descarte de las mismas se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 5 Bases de datos tenidas en cuenta para la revisión sistemática

<b>Tema</b>	<b>Primer filtro</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Biología, agricultura, ciencias medioambientales</b>	-BIOSIS Citation Index	Buena para investigación preclínica en medicina y biología. 30% traslapo con EMBASE y Medline
	-BIOSIS Previews	BIOSIS Previews cubre investigación experimental en animales
<b>Salud pública global/ Medicina</b>	- CAB Abstracts	Base de datos de agricultura líder a nivel mundial. Relación con aspectos de salud humana y ciencias afines
	-Global Health CABI)	Enfasis en enfermedades transmisibles. Buena para temas de seguridad alimentaria
	PubMed	Base de datos amplia en medicina Pubmed incluye diferentes tipos de publicaciones, incluidas In-process. Algunos artículos difíciles de obtener.
	PubMed Central	Garantiza solo artículos, libros en texto completo. Algún contenido como revisiones de libros no es citado en PubMed
	Medline	Medline es el repositorio más amplio de PubMed. Ventaja sobre PubMed en cuanto al control de palabras clave/vocabulario
	EMBASE	Base de datos amplia en medicina. Mismos temas que Pubmed pero adiciona estudios de ciencia básica y farmacología. Buena cobertura de países Europeos. Buena captura de referencias bibliográficas. Optimo control de palabras clave Mejor énfasis en textos completos
	Virtual Health Library	Incluye artículos en idiomas diferentes al inglés. La más grande de Sur América Incluye LILACS y MEDCARIB
	Scopus	Base de datos amplia en medicina. Contiene a PubMed
<b>Otras</b>	Web Of Science	Interdisciplinaria Cubre BIOSIS, Medline y CABI Global Health
	Toxnet (DART)	Específica para el tema de interés

De las bases de datos anteriores, seleccionamos cuatro bases de datos. Una base de datos de literatura médica ampliamente usada (PubMed), una base de datos interdisciplinaria (Web of Science, todas las sub bases), Una base de datos enfocada en toxicología y salud reproductiva (Toxnet - DART, Developmental and Reproductive Toxicology) y una base de datos de información poblacional y salud pública en general (Virtual Health Library, VHL).

La estrategia de búsqueda se muestra en el anexo 2. Allí se presentan los algoritmos usados para cada una de las cuatro bases de datos. La búsqueda se realizó entre Octubre 4 y octubre 10 de 2019.

## 5.2 Búsqueda

### 5.2.1 Términos de búsqueda

Los términos de búsqueda para glifosato se basaron en literatura sobre su composición, principios activos, mezclas y aditivos usados en preparaciones de herbicidas.

*Tabla 6. Términos de búsqueda para glifosato*

<b>Categoría</b>	<b>Termino en Inglés</b>
<b>Compuesto principal</b>	Glyphosate, Roundup, Aquamaster, Yerbimat, phosphonomethyl amino acid, phosphonomethyl glycine
<b>Compuestos secundarios</b>	Polyoxyethyleneamines, Surface-Active Agents, surfactant
<b>Otros</b>	herbicide, toxicity, endocrine disruptor, industry, chemical industry, drug Industry

Los términos relacionados con la salud reproductiva se basaron diversas fuentes, en primera instancia, utilizando el documento “Reproductive Health Indicators” (WHO, 2006). Este documento explica principalmente aquellos indicadores que tienen que ver con el servicio, pero se pueden rastrear términos relacionados con infertilidad del hombre de la mujer y productos del embarazo. En segundo lugar, se utilizó el documento “Understanding the Impacts of Pesticides on Children: A discussion paper” (UNICEF, 2018). Finalmente, se consultó literatura diversa para captar términos relacionados con alteraciones preclínicas y similares.

*Tabla 7. Términos de búsqueda para salud reproductiva*

<b>Categoría</b>	<b>Termino en Inglés</b>
<b>General</b>	reproductive health, reproductive function, reproductive system, developmental effect

<b>Fertilidad</b>	fertility, infertility, time to pregnancy, menstrual factors, cycle length, cycle, anovulation, thyroid disease, ovary, ovarian cysts, syndrome, polycystic ovary syndrome, ovarian neoplasms, ovarian Insufficiency, ovarian hyperstimulation syndrome, sperm Sperm, aspermia, asthenozoospermia, Azoospermia, oligospermia, sertoli cell-only syndrome, teratozoospermia
<b>Embarazo/resultado del embarazo</b>	Intrauterine growth restriction, pregnancy, pregnancy complications, miscarriage, missed miscarriage, spontaneous abortions, abortion, foetal/fetal demise, foetal growth, foetal viability, foetal death, stillbirth, maternal mortality, preterm delivery, bleeding, maternal-foetal relations, placenta, breast milk, parity
<b>Efectos en recién nacidos</b>	low birth weight, perinatal mortality, neonatal mortality rate, birth defect, congenital anomalies, neural tube defects, anencephaly, spina bifida, abnormalities, multiple abnormalities, severe teratoid, aicardi syndrome, cardiovascular abnormalities, chromosome disorders congenital microtia, digestive system abnormalities, eye abnormalities, hernias, diaphragmatic, lymphatic abnormalities, musculoskeletal abnormalities, nervous system malformations, respiratory system abnormalities, situs inversus, skin abnormalities, stomatognathic system abnormalities, thyroid dysgenesis, urogenital abnormalities
<b>Efectos en infantes</b>	Infant mortality, cáncer
<b>Efectos del desarrollo</b>	psychomotor and mental development, attention-deficit hyperactivity disorder, neonatal reflexes, neurobehavioral effect, neurobehavioral performance
<b>Otros efectos</b>	generational, transgenerational, chemical induced disorders, mental health

## 5.1. Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda llevada a cabo en cada base de datos se muestra en el anexo 2. Se llevaron a cabo pruebas piloto de combinación de términos de búsqueda en cada base de datos para conocer las mejores y más eficientes combinaciones que minimizaran duplicados pero que a la vez permitieran tener mayor certeza en la inclusión de todos los temas que hacían parte de las preguntas de investigación. Todas las búsquedas se realizaron entre octubre 4 y 10 de 2019.

## **5.2. Registros del estudio**

### **5.2.1. Manejo de los datos**

Los títulos recopilados fueron almacenados en el programa de almacenamiento de bibliografía EndNote X7. Se tuvo una librería maestra donde los documentos fueron almacenados según la base de datos de la que provenían. Una librería de selección fue creada con posibilidad de almacenar por separado, en el mismo archivo, los documentos según fase del tamizaje y según criterios de exclusión.

### **5.2.2. Proceso de selección**

Se llevó a cabo un detallado proceso de selección para lo cual se construyó un procedimiento operativo estandarizado (POE). Dos investigadores del equipo de investigación hicieron la selección paralelamente de manera independiente. El segundo escrutinio se realizó como un proceso de validación de la selección presentada en este informe y los resultados definitivos de concordancia entre los dos investigadores se expondrá en el informe final (después de la consulta a expertos). En el anexo 3 se muestra el POE respectivo.

### **5.2.3. Recolección de datos y variables**

Una vez fueron seleccionados los artículos a incluir en la síntesis, se procedió a la extracción de datos. Se crearon dos tipos de tablas para la extracción de datos. El primer tipo sirvió para la extracción de las características generales de los estudios, y en consecuencia se hicieron tres versiones para captar la información principal de acuerdo a las tres categorías de estudios analizados, esto es estudios en humanos, en animales e in vitro.

El otro tipo de tablas sirvió para la captura de resultados relevantes a la revisión sistemática. Las tablas de extracción de resultados fueron basadas en el marco teórico del paradigma en salud ambiental, es decir, captamos información de fuente, concentración en la matriz ambiental, dosis evaluada, efecto en salud de interés y posibles mecanismos biológicos explicados por los autores. Para los modelos animales e in vitro, se captó información de especie o línea de células utilizada.

Todas las tablas se procesaron en el programa Excel y posteriormente fueron editadas en el programa Word para su presentación en este informe.

### **5.2.4. Captura de resultados y priorización**

Los estudios incluidos tenían información que, en algunas ocasiones, iba más allá del interés de esta revisión sistemática. Para priorizar y captar los resultados de interés, las tablas diseñadas y la lectura crítica se hizo siempre en relación a las preguntas de investigación planteadas. Esto es, estudios observacionales en humanos, en animales e in vitro que evaluaran la exposición al glifosato, en su forma pura o combinada, con la ocurrencia de efectos en salud reproductiva, teniendo como base la definición amplia de salud reproductiva planteada por OMS y descrita en secciones previas de este informe.

### **5.3. Calidad de los estudios y riesgo de sesgo en estudios**

#### **individuales**

Esta evaluación se realizó por parte de dos investigadores con diferente experiencia en la conducción de estudios, un investigador senior y un investigador junior que discutían discrepancias si era necesario. Las tablas de asignación de puntaje para los estudios humanos y en animales se basaron en las guías para la conducción de revisiones sistemáticas en el desarrollo de factores de toxicidad (Schaefer and Myers 2017). Se utilizó una tabla para asignar puntaje a las características generales de cada estudio y otra para las específicas (ver anexo 4).

Para los estudios in vitro existe una actual controversia respecto a la mejor manera de evaluar su calidad. De hecho, las revisiones sistemáticas en estudios en animales e in vitro son relativamente nuevas en el campo del conocimiento. De ahí que para esta revisión sistemática se tuvieron en cuenta los debates actuales y pasados respecto a los mejores ítems a incluir. Incluimos entonces, las características evaluadas por la guía para la evaluación de seguridad química REACH (Part, 2008)

### **5.4. Síntesis de los datos**

Los documentos captados tuvieron diseños y resultados heterogéneos por lo cual análisis cuantitativos de la información, como meta análisis, no pudieron llevarse a cabo con este set de datos. Se realizó entonces una síntesis narrativa según el modelo teórico de paradigma en salud ambiental. Interesaba la síntesis respecto a la fuente de la cual provenía el glifosato estudiado. En estudios animales e in vitro, interesaba la marca comercial, la concentración utilizaba y si esta respondía o no a dosis previamente evaluadas como tóxicas o umbrales a los cuales no se presentaban efectos. De esta manera, se podrían hacer inferencias relacionadas con las posibles concentraciones observadas en las exposiciones humanas. También interesaba como finalidad de esta revisión, los análisis de un amplio espectro de efectos en la salud reproductiva enmarcados en la definición de la OMS, en la cual esta se refiere a las afecciones del hombre y la mujer en el ciclo de la vida, para el caso

de esta revisión, que tuvieran exposiciones preconcepciones, durante la gestación, posnatales o en la infancia temprana.

VARIABLES relacionadas con tipo de estudio, diseño, población, especie evaluada, fueron siempre descritas como parte de la información sustentando la naturaleza de los hallazgos.

La presentación de los resultados se realiza de acuerdo a la categoría de efecto en salud evaluado, en términos de si pertenece al campo de la toxicidad reproductiva o del desarrollo. Lo anterior es ampliado en cada sesión de reporte de resultados de este informe. Estudios con resultados misceláneos, que competan con la reproducción humana, son sintetizados aparte y agrupados según la categoría más relevante al tema de interés.

Análisis adicionales y más profundos de la información se esperan se deriven de la consulta a expertos.

## **6. Resultados**

### **6.1. Documentos seleccionados y control de calidad**

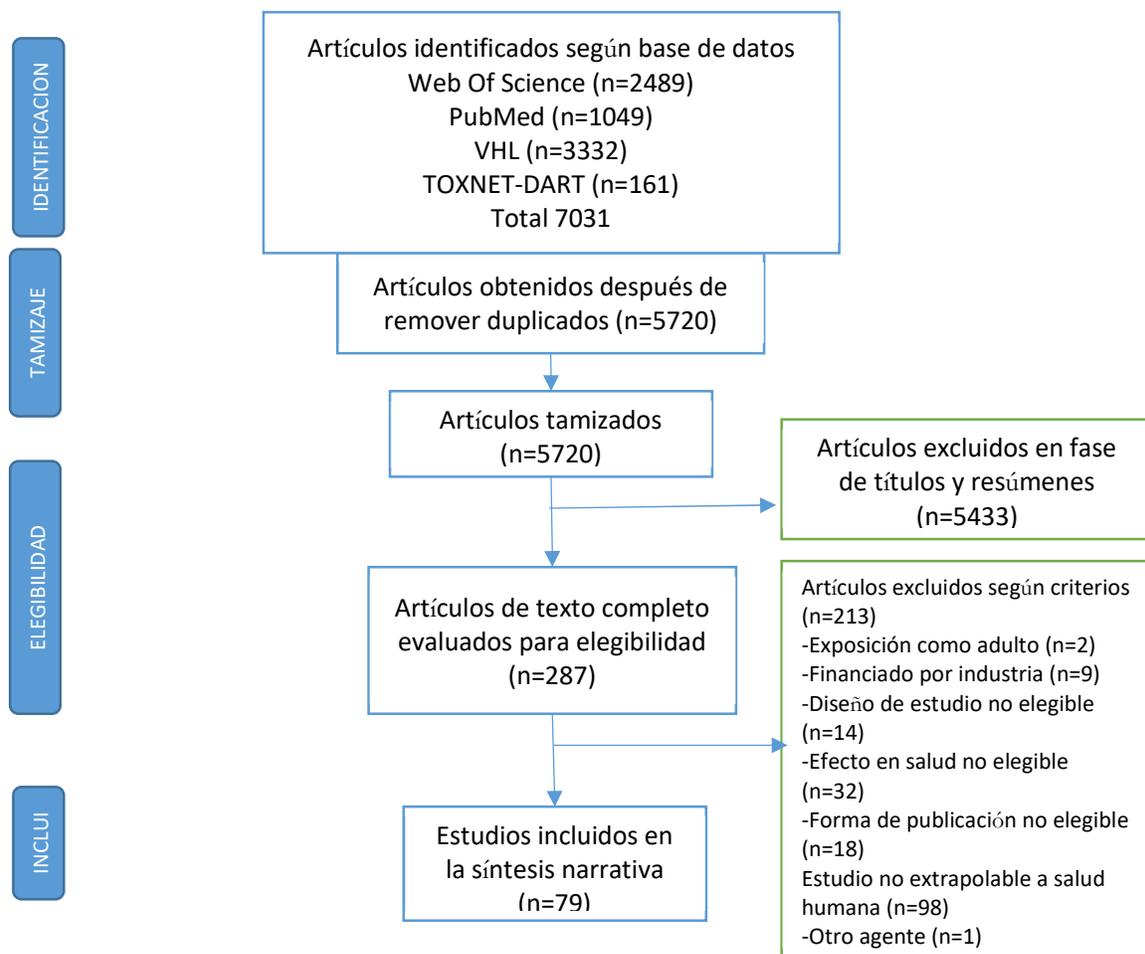
Como se puede ver en la Ilustración 7, se identificaron 7031 títulos potencialmente relevantes. De ellos, 1311 títulos fueron duplicados, dejando 5720 para la fase de tamizaje. Después de esta fase se obtuvieron 287 artículos para lectura de texto completo que fueron considerados para ser elegibles según criterios de exclusión e inclusión. Finalmente, 79 artículos fueron incluidos en la síntesis narrativa. Entre estos, 19 estudios correspondieron a estudios en humanos, 44 en animales y otros 16 a modelos in vitro.

Los estudios seleccionados fueron evaluados según su calidad y riesgo de sesgos. Los estudios en humanos, en general, tuvieron puntuaciones medias. Las principales características que afectaron la puntuación fueron la falta de reporte de la fuente estimada, de la concentración o características que minimizaran el sesgo en la interpretación de los hallazgos como uso de grupos control o estudios con enmascaramiento de los investigadores (las veces que aplicaba). Al no medirse la concentración en matrices ambientales, tampoco se ofrecían explicaciones detalladas de las posibles fuentes, rutas y vías de exposición a tener en cuenta, como se pretende desde el modelo del paradigma en los estudios ambientales. De 8 criterios, la mayoría cumplía 4, 5 o 6 criterios

*Ilustración 7. Diagrama de flujo del tamizaje y la selección de estudios la revisión sistemática*

Respecto a los estudios en animales, la mayoría cumplía con los criterios escogidos para la evaluación de la calidad y la reducción del sesgo. Este era también el caso para los estudios in vitro. La variable que más afectó la puntuación de los estudios en animales fue la variable de enmascaramiento en el proceso de asignación de las exposiciones. No fue claro para muchos de los casos si este proceso no se hizo o no se reportó en el texto publicado.

Respecto a los estudios in vitro, la mayoría cumplió los criterios evaluados. Sin embargo, se observó a lo largo de todos los estudios una tendencia a no reportar la fuente o glifosato usado en detalles como marca, concentración, coadyuvantes. Las dosis, como era de esperarse y al igual que en los estudios en animales eran suficientemente detalladas. El detalle de puntuación de cada evaluación no hace parte de este informe pero se presentara para su discusión en la reunión de consulta a expertos.



## 6.2. Características de estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática

Los estudios en humanos seleccionados fueron conducidos principalmente en Estados Unidos (n=9), Canadá (n=4) y Colombia (n=3) y el resto en Costa Rica, Ecuador e Italia (n=1 en cada caso). Información detallada de las características generales de los estudios en humanos pueden verse en el anexo 5.

Los diseños de estudio más usados fueron el transversal y el de casos y controles (n=6 cada uno), seguidos por cohorte (n=3) y se observó además dos estudios retrospectivos, otro de reporte de caso y otro longitudinal. Siete estudios se derivaron de cohortes conocidas de seguimiento como el Ontario Farm Health Study (Arbuckle, Lin, and Mery 2001; Weselak et al. 2007; Savitz et al. 1997) en Canadá y el Agricultural Health Study en Estados Unidos. Dos de los estudios seleccionados reportaron el tiempo de seguimiento de sus participantes, uno de ellos, enmarcado en el Agricultural Health Study, realizó un seguimiento por más de 6 años y un estudio colombiano reportó seguimiento de 1 mes a 4 meses en Boyacá y el Valle del Cauca (Bolognesi et al., 2009).

En cuanto a las características de los participantes involucrados se encontró que ambos sexos estuvieron equitativamente distribuidos dentro del conjunto total de estudios. Sin embargo, se encontraron estudios llevados a cabo exclusivamente en poblaciones masculinas o femeninas. En 6 estudios, no se reportó la edad de los sujetos evaluados y entre estos 6 se encontraban aquellos estudios con no descripción de sexo. La mayoría de estudios con reporte o descripción de edad se enfocaron en edad adulta (n=5) y 4 más en poblaciones pediátricas, dos de ellos en recién nacidos.

Respecto al tipo de poblaciones estudiadas, éstas incluyeron sujetos viviendo cerca a campos agrícolas (n=10), agricultores (n=1) o su descendencia (n=1), aplicadores de pesticidas (n=3), poblaciones expuestas a aspersión aérea (n=3), gestantes y sus neonatos expuestas a alimentos resistentes a glifosato (n=1).

La confirmación de la exposición a través de muestras biológicas se realizó en cinco estudios, dos usaron sangre periférica para evaluar genotoxicidad en linfocitos, 3 más constataron exposición midiendo glifosato o sus metabolitos en orina (n=2) y otro en sangre periférica y sangre de cordón umbilical.

En cuanto a los efectos estudiados, dos estudios que indagaron la toxicidad reproductiva, en términos de fertilidad del hombre y de la mujer. Sin embargo, la mayoría de estudios seleccionados se enfocaron en la evaluación de la toxicidad del desarrollo, es decir aquellos efectos ocurridos en el organismo en desarrollo como consecuencia de la exposición al agente toxico previo a la concepción o durante el desarrollo prenatal o posnatal. Entre ellos, 2 estudios exploraron abortos y 3 estudios exploraron defectos congénitos y/o perinatales. Se incluyeron también 5 estudios sobre cáncer en términos de cáncer asociados con salud reproductiva o genotoxicidad como biomarcador relacionado al riesgo de cáncer. También fueron incluidos otros estudios que exploraron la exposición al glifosato durante etapas prenatales con efectos en la niñez temprana (n=5). De esta manera se encontraron estudios

enfocados en desarrollo de autismo, asma y alergias, déficit de atención y uno evaluando exposición en madres gestantes.

Los estudios en humanos no establecieron la magnitud de la exposición en términos de mediciones ambientales en matrices como aire o agua, excepto en el estudio de Parvez et al. (2018) quienes determinaron niveles de glifosato en agua.

Un 55% de los estudios en humanos hallaron asociación significativa entre la exposición a glifosato y el evento en salud reproductiva como cáncer o genotoxicidad (n=3), efectos tóxicos perinatales (n=3), efectos tóxicos en desarrollo del embarazo (n=1), y otros efectos relacionados con el desarrollo (ejemplo autismo) (n=3). Comparando estudios con y sin asociación significativa, el tipo de efecto toxico evaluado no parece variar sustancialmente cuando se comparan estudios con y sin asociación significativa.

### **6.3. Características de los estudios en animales**

Las características de estudios en animales se dividieron en dos set de datos generales, la primera parte muestra las características generales de los estudios como la especie, la metodología del experimento, el número de expuestos y controles y la edad en el momento de la exposición. El siguiente set de datos se refiere a los objetivos del estudio y brinda más detalle en cuanto a la exposición al glifosato evaluada (Ver anexo 5 para información detallada de cada estudio).

Entre los estudios seleccionados para esta revisión sistemática, el modelo animal más evaluado fue el murino, de estos 35 estudios fueron en ratas y 6 estudios en ratones. Los cuatro estudios restantes de estudios usaron conejo, cordero, rana xenopus y pollo, estos dos últimos modelos fueron usados en un mismo estudio e incluidos en esta revisión porque los autores mencionaron su utilidad para la extrapolación en humanos y porque, en el caso particular de la rana xenopus, hacia parte de nuestro modelo teórico.

Respecto al sexo de los especímenes evaluados, aproximadamente un tercio (n=15) de los estudios analizaron animales de sexo masculino y otro tercio (n=13) animales de sexo femenino. El 40% restante evaluó animales de ambos sexos, excepto 4 estudios que no especificaron el sexo de los especímenes.

En el segundo set de datos se encontró que una tercera parte de los estudios (n=14) en animales evaluaron los efectos de glifosato con base en exposición perinatal. Otro tercio, catorce estudios (29%), se enfocaron en exposiciones postnatales, la mayoría en etapa adulta y dos en etapa prepuber. Los efectos en etapa neonatal y prenatal fueron abordados por 5 y 6 estudios, respectivamente. Dos estudios (4.4 %) evaluaron los efectos de glifosato tanto en adultas gestantes como perinatalmente en sus crías, y otro más exclusivamente en gestantes. En otros 2 estudios, se evaluó exposición al glifosato en etapa embrionaria, y en otros más la exposición cubrió etapa perinatal y también adulta.

En la gran mayoría de estudios en animales, los investigadores optaron por desarrollar exposiciones directas por vía oral (n=32 estudios) contaminando la comida o bebida de los animales. Por otra parte, en 6 estudios la exposición a glifosato se dio usando inyecciones subcutáneas con el herbicida. El glifosato en fórmula con coadyuvantes y excipientes fue la presentación más usada (n=39 estudios). Cinco estudios analizaron los efectos tanto del glifosato solo como de glifosato en fórmula, mientras 6 se enfocaron únicamente en los efectos del glifosato sin aditivos.

Más del 50% de estudios evaluaron efectos en toxicidad reproductiva como la fertilidad (n=24). Le siguieron a este tipo de efecto otros efectos en toxicidad del desarrollo como aborto (n=1, que también incluyó fertilidad por lo tanto ya contado), defectos congénitos (n=2), epimutaciones transgeneracionales (n=2) y efectos en el desarrollo misceláneos (n=16) como diversos efectos en el metabolismo, neurocomportamentales y neurodesarrollo.

#### **6.4. Características de los estudios in vitro**

Se incluyeron 16 estudios in vitro. Entre ellos, 7 usaron células comerciales para cultivo y en 9 fueron cultivadas células procedentes de tejidos de especímenes vivos (diseño ex vivo). Las células comerciales consistieron de células hepáticas (HepG2), fibroblastos GM38, células HEK293, IMR90c4, MCF7/MDA-MB-231/T47D y T47D-Kbluc, y riñón Madin-Darby. Las células procedentes de tejidos de especímenes vivos fueron células de la granulosa y la teca, huevos fertilizados de erizo de mar, linfocitos (2 estudios), oocitos de ratón, testículos de ratas y semen humano (2 estudios). El sexo de procedencia en el caso de los estudios ex vivo solo fue informado en 5 de los 9 estudios, 3 de los cuales tenían una inferencia obvia del sexo masculino al tratarse de semen y testículos.

Debido a que se trata de cultivos de celulares expuestos a glifosato, la exposición siempre fue directa mediante inoculación del cultivo con la solución de glifosato.

La categoría de efecto tóxico más evaluada fue fertilidad (5 estudios), como ocurrió con los estudios animales y humanos. No obstante, otros investigaron ciclo celular, genotoxicidad (n=5, que indirectamente estudian mecanismos del cáncer) y el resto estudiaron otras alteraciones celulares.

### **7. Síntesis de los efectos en la salud reproductiva**

Los hallazgos sobre los efectos en salud reproductiva se muestran de acuerdo a si corresponden a toxicidad reproductiva, toxicidad del desarrollo u otros efectos. Para describir la toxicidad reproductiva se tienen en cuenta en esta revisión todos los efectos relacionados con la fertilidad de la mujer y del hombre. De esta manera, se presentan por

separado estudios sobre alteraciones del ciclo menstrual, alteraciones estructurales del sistema reproductor femenino y cualquier enfermedad o alteración que afecte la posibilidad de lograr un embarazo (definición OMS, IDC 10, 2016). Así mismo, alteraciones en el ciclo espermatogénico, alteraciones estructurales y otras alteraciones o enfermedades relacionadas en el hombre.

Los efectos relacionados con la toxicidad del desarrollo se refieren a la posibilidad de que una sustancia cause efectos adversos a un organismo en desarrollo. Esto incluye todos los efectos adversos en el embarazo como abortos espontáneos, abortos retenidos o muerte fetal, muerte perinatal, malformaciones congénitas y otras anomalías estructurales. Se incluyen también nacimientos prematuros y bajo peso al nacer.

Para esta revisión, otros efectos como cáncer de los órganos reproductores y otros cánceres que puedan afectar la función reproductiva son presentados en una sesión aparte. En esta categoría se incluyen también estudios sobre citogenética y daño al ADN. También, se muestran por separado los hallazgos de estudios sobre epigenética y efectos transgeneracionales.

Para cada sesión de este capítulo, los estudios en animales e in vitro complementan los hallazgos de los estudios realizados en humanos.

## **7.1. Toxicidad reproductiva**

### **7.1.1. Fertilidad**

#### **7.1.1.1. Estudios en humanos sobre fertilidad**

Dos estudios en humanos incluidos en esta revisión estudiaron la fertilidad. Un estudio colombiano (Sanin et al. 2009) entrevistó 2,592 mujeres fértiles de 5 regiones del país e investigó la asociación entre tiempo a embarazo y su relación con vivir en áreas con niveles diferentes de exposición a aspersión aérea de glifosato (Boyacá, Nariño, Sierra Nevada, Putumayo y Valle del Cauca). La comparación del tiempo a embarazo entre áreas no arrojó diferencias significativas que dieran cuenta de un posible vínculo entre glifosato y fertilidad. Los autores discuten como fuente de sesgo la falta de información detallada sobre la exposición al glifosato en forma de aspersión, aunque, hicieron esfuerzos en incluir co variables para reconstruir historias de la exposición. Resultados contradictorios como menores porcentajes acumulativos de embarazo fueron vistos en regiones sin historia de aspersión aérea.

El tiempo a embarazo es una variable que muestra un estimado de la fecundidad y se refiere a la probabilidad de concepción en relación con el número de ciclos menstruales o meses calendario. Aunque ha sido útil como estimador de la fecundidad de una población en

estudios ocupacionales y ambientales, se ha discutido su debilidad como predictor de fertilidad debido a los posibles sesgos que puede introducir a una investigación (Joffe et al. 2008). Primero, por diferencias en el recuerdo entre mujeres expuestas y no expuestas en casos de estudios prospectivos o retrospectivos en un periodo de diez años. Segundo, existe potencial de sub-reporte de parejas fértiles que se clasifican como infértiles y logran la fecundidad tiempo después de la ventana de observación. Por último, no es posible garantizar que la información que se está registrando sea exactamente respecto del embarazo que buscan evaluar los estudios, ya que los participantes podrían suministrar información de un embarazo o intento de embarazo previo (Cooney et al. 2009). Para tratar de minimizar el efecto de la historia reproductiva previa, Sanín y colaboradores preguntaron por la primera gestación ocurrida en un periodo de cinco años y para la cual no se usó anticonceptivo en el año previo. Además, registraron información solo para un embarazo.

El segundo estudio en humanos, fue conducido en Estados Unidos a través de cuestionarios respondidos por 35,150 aplicadores de pesticidas de ambos sexos. Se estimó el riesgo de hipotiroidismo según una medida de exposición al pesticida definida como días de vida ponderados por intensidad. Esta variable de exposición se construyó a partir de un algoritmo que asignaba mayores puntajes de intensidad si se utilizaban equipos de aplicación, métodos y protección personal inadecuados que podrían llevar a exposiciones más altas y se multiplicaba por los años de uso del pesticida. La fuente y detalles sobre la exposición al glifosato no fue reportada en este estudio más allá de lo que puede ser inferido por la población escogida (aplicadores) y por las categorías de exposición creadas (que dan cuenta de exposición directa). Se encontró asociación entre hipotiroidismo y uso de glifosato y aunque no hubo evidencia de dosis respuesta en tres categorías de exposición, el riesgo se vio aumentado en la categoría media y alta. Los autores reportan como limitación del estudio el auto reporte tanto del hipotiroidismo como de la exposición. Sin embargo, hicieron una validación entre los reportes médicos y el auto reporte y encontraron un acuerdo del 90%. Para la exposición al plaguicida, reconocen la posibilidad de mala clasificación que podría atenuar los estimados para las categorías de exposición altas o exagerar los estimados de las exposiciones bajas. Sin embargo, encontraron que estos fueron de similar magnitud a lo largo de las categorías de exposición evaluadas.

En la literatura médica, los efectos del hipotiroidismo en la fertilidad se explican a través de cambios hormonales, alteraciones en la duración del ciclo menstrual y cantidad del sangrado. En los hombres, en particular, se explican a través de la morfología del espermatozoide (Krassas, Poppe, and Glinoe 2010). A pesar de que el estudio de Shrestha et al. (2018) incluyó principalmente participantes masculinos, los hallazgos pueden aportar a la discusión sobre infertilidad mediada por hipotiroidismo para ambos sexos en diferentes escenarios que aumenten o disminuyan la exposición ocupacional al glifosato.

Tabla 8 Hallazgos sobre fertilidad en estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática

Autores, año y país	Efecto en salud evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/concentración en la matriz	Concentración de exposición / Dosis	/ la	Hallazgo / medida del efecto (95% IC) / confusores/ Se encontró efecto o asociación (si o no)	Posible explicación de mecanismo
(Sanin et al., 2009)  Colombia	Tiempo a embarazo	Aspersión aérea del programa de erradicación de cultivos ilícitos y prácticas agrícolas	No se evaluó pero se preguntó por posibles matrices como alimentos y agua: consumo de café y percepción de contaminación de agua que los autores mencionan como de importancia medioambiental	No se evaluó		<p>Tiempo promedio a embarazo en meses: Boyacá: 3 Nariño: 3,3 Sierra Nevada 7,1 Putumayo: 6 Valle del Cauca: 12,6 * Comparado con Boyacá, las otras regiones presentaban menor oportunidad de fecundidad Nariño OR 0,72 0,62 - 0,83) Sierra Nevada OR 0,41 (IC 0,35 - 0,48) Putumayo OR 0,44 (0,38 0,51) Valle del Cauca OR 0,2 (0,17 - 0,24)</p> <p>Confusores evaluados: historial ocupacional e historial ginecológico y médico previo al primer embarazo; exposición a rayos X en el año anterior a la concepción; percepción de la imagen corporal antes de la concepción como proxy del índice de masa corporal, estilos de vida previos a la gestación, ocupación del padre, Otros de importancia ambiental para los autores: como percepción de calidad de agua OR 0.9 (0.82, 0.98) y consumo de café OR 0.81 (0.72, 0.91)</p> <p>No se encontró asociación con variable primaria</p>	No se explica. Mencionan un sesgo de clasificación de la exposición al glifosato como posible explicación de resultados contradictorios o falta de asociación.
(Shrestha et al., 2018b)  Estados Unidos	Hipotiroidismo	No se define pero se menciona que algunos pesticidas fueron usados en animales y cultivos por aplicadores licenciados de pesticidas	No se define	No se reporta pero se crearon variables de exposición según días de vida ponderados por intensidad (nunca usó y tres o cuatro categorías basadas en tertiles de días de intensidad ponderada entre los usuarios)		<p>Después de ajustar por sexo, educación, estado de residencia y tabaquismo el Hazard Ratio para hipotiroidismo en expuesto a glifosato fue de 1,28 (1,07-1,52) No hubo dosis repuesta significativa pero el HR fue elevado en la segunda (HR= 1.27, 95% CI: 1.03, 1.69) y tercera categorías (HR=1.38; 95% CI: 1.12, 1.69)** Si se encontró asociación</p> <p>**este estudio tiene discrepancias entre lo descrito en el texto y lo reportado para glifosato en la tabla 4 del texto original. Aquí se describe lo reportado en el texto.</p>	Explicación general sobre hipotiroidismo y pesticidas que afectan la síntesis de hormona tiroidea, el transporte y el metabolismo hepático y periférico, o mediante inmunomodulación / autoinmunidad

#### 7.1.1.2. Estudios en modelos animales sobre fertilidad

El estudio de la fertilidad fue el tema más común en los estudios en animales incluidos en esta revisión sistemática. Un total de 24 estudios investigaron la fertilidad (10 estudios con hallazgos extrapolables a la fertilidad femenina y 14 a la masculina). A continuación se describen los hallazgos para los diez estudios relacionados con la fertilidad femenina que se muestran en detalle en la siguiente tabla.

La mayoría de los estudios se realizaron en Argentina (n=7), uno en Brasil, uno en Túnez y otro más en Italia, todos en ratas Wistar. Se exploraron efectos tóxicos heterogéneos que abarcan la función ovárica, las hormonas que median funciones reproductivas, estudios sobre órganos reproductores y estudios sobre proteínas con funciones en el desarrollo placentario e implantación. Estos dos últimos efectos son agrupados bajo la categoría de fertilidad en esta revisión sistemática, pero podrían explicar otros efectos en la salud reproductiva, como aborto, muerte fetal u otros efectos similares los cuales son tratados en las secciones siguientes.

Los estudios en animales sobre agentes tóxicos de relevancia medioambiental tienen condiciones controladas de exposición que, en la medida en que sean reportadas en detalle, puestas en contexto contribuyen a enfocar las intervenciones en salud pública. Para esta revisión sistemática, esta información es captada de los estudios en animales e in vitro como fuente, concentración en la matriz o dosis. En cuanto a la descripción de la fuente, los estudios en animales que exploraron la fertilidad de la mujer usaron en su mayoría herbicidas comerciales. Fueron reportados como Roundup Full II<sup>®</sup> (66.2% de glifosato), Roundup con concentraciones de 360g/L y 54g/100ml, Kalach (360g/L) en el estudio de Túnez, y Magnum Super II (66.2% glifosato Grupo Argos, Argentina). Un estudio italiano usó el estándar analítico Pestanal<sup>™</sup> (Sigma Aldrich, Italia) y Roundup Bioflow (360g/L).

En la mayoría de los estudios, las ratas Wistar fueron sometidas a concentraciones de 2mg/kg/día o cercanas, reportadas por los autores como correspondientes con la dosis de referencia (RfD) (EPA 1993); RfD es el estimado de exposición diaria que podría no tener efectos a lo largo de la vida. Otros estudios usaron dosis conocidas para el estudio toxicológico del glifosato como el estudio de Almeida et al. (Brasil) que reporta evaluar exposiciones a 1000 mg/kg de peso corporal del animal como dosis NOAEL. En los estudios, las ratas fueron expuestas a estas concentraciones por vía oral (alimentos o agua de beber) o subcutánea durante periodos que concordaban con la gestación y lactancia, principalmente.

Los 10 estudios mostraron asociación entre la exposición al glifosato y algún efecto extrapolable a la fertilidad de la mujer. Estos efectos fueron observados principalmente en útero y ovario. En útero, varios autores coincidieron en que la exposición a glifosato altero la morfología uterina y/o la expresión de proteínas de señalización como Wnt7 y HoXa 10

que desempeñan un rol importante en la deciduación e implantación del blastocito (Guerrero Schimpf et al. 2017; 2018; Ingaramo et al. 2016; 2017; Lorenz et al. 2019; Varayoud et al. 2017).

Estos cambios son principalmente promovidos por la progesterona sintetizada en el cuerpo lúteo. En este sentido, Almeida et al. (2017), estudió el número de cuerpos lúteos y las pérdidas pre implantación en 35 ratas expuestas a glifosato (Roundup), a Paraquat y a sus combinaciones. En este estudio, los autores se basaron en la reducción de la melatonina como consecuencia de la alteración en la glándula pineal en respuesta a la exposición sub letal a estos dos pesticidas. Observaron que el paraquat y el glifosato por sí solos, y combinados, disminuían el número de cuerpos lúteos y aumentaban las pérdidas pre implantación. Al incluir melatonina los cuerpos lúteos aumentaban. Se ha incluido aquí el estudio de Almeida et al. (2017) porque el hallazgo del número de cuerpos lúteos está directamente relacionado con la fertilidad. Sin embargo, otros hallazgos de este estudio son explicados con más detalle en la sección de aborto y muerte perinatal ya que la mayoría de sus resultados pertenecen a ese tipo de efectos.

En ovario, hallazgos como cambios en su morfología e histología fueron observados por Alarcón et al. (2019) y Hamdaoui et al. (2018). Alarcón encontró efectos en la histomorfología de los ovarios y el útero en corderos recién nacidos expuestos a dosis reportadas como bajas de glifosato. Los autores discutieron que estos efectos pueden tener repercusiones como el desarrollo de enfermedades que afectan la fertilidad en la adultez. Sin embargo, discuten que sus hallazgos no pueden extenderse a otras combinaciones de herbicidas basados en glifosato diferentes a las que se usaron en el estudio. Hamdaoui et al. (2018), por su parte, observaron alteraciones en la función hormonal y desórdenes ováricos que podrían explicar no solo efectos en la fertilidad sino también abortos y muerte perinatal.

Tabla 9 Estudios en animales sobre efectos en la fertilidad extrapolables a la fertilidad de la mujer.

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición / Concentración del tóxico en el organismo	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
(Alarcón et al. 2019) Argentina	Estructura y funcionalidad ovárica y del útero.	Roundup Full II® (Argos SRL, Santa Fe, Argentina), una formulación líquida soluble en agua que contiene 54 g of glifosato en 100 mL de formulación comercial.	Las ovejas gestantes estuvieron en condiciones naturales alimentándose en un área tratada con glifosato cuya concentración no fue evaluada. Si lo fue en el agua de beber pero no se encontró ningún nivel de glifosato o AMPA  Al nacer, los corderos hembra fueron asignados a los grupos control y expuesto (Concentración de 2mg/Kg/de peso corporal inyectado) por 14 días  En los corderos las concentraciones fueron de: Día 15 sc: 123.9 ± 101.1µg/L Día 15 oral: 255.3 ± 182.2µg/L Día 45: No detectable	2mg/Kg/día en el orden de magnitud de dosis de referencia 1 mg/kg bw/day (EPA), también en orden de la magnitud de la concentración encontrado en los granos de soya y los niveles ambientales en Argentina	Concentración de glifosato en suero al final idéntica en neonatos independientemente de la ruta de exposición  Exposición neonatal a glifosato afectó histomorfología de ovario y útero.  Ovario: No alteración del peso del ovario Reducción en el porcentaje de folículos primordiales, aumento en folículos antrales y primarios. Disminución de folículos sanos y aumento de folículos atresicos. Disminución en la expresión del receptor de FSH y del GDF9 . Útero: No alteración del peso del útero no alteración morfológica del mismo, pero, disminución de la proliferación celular independientemente de la ruta de exposición	En Ovario: Disminución de la expresión de genes FSH y GDF9 por el mRNA que afecta el desarrollo folicular independientemente de la ruta de exposición  En útero no comprobaron alteración de expresión de genes por parte del mRNA
(Almeida et al. 2017) Brasil	Efectos en el primer tercio del embarazo de ratas expuestas a herbicidas**	Roundup® que contiene 360 g/L of glifosato (N-phosphonomethyl glycine) y 16%(w/v) polyoxyethylene amine (surfactante)	Grupos expuestos así: Glifosato 500mg/kg, o glifosato 500mg/kg y paraquat 50mg/kg, o 500mg/kg de glifosato y 10mg/kg de melatonina, o 500mg de glifosato, 50mg/kg de paraquat y 10mg/kg de melatonina, o 50mg/kg de paraquat o 50mg/kg de paraquat y 10mg/kg de melatonina  Duración: desde el primero hasta el séptimo día de embarazo y concomitante al pesaje de las hembras.	500 mg / kg de Roundup® como dosis NOEL de 1000 mg / kg de peso corporal del animal	Numero de cuerpos lúteos (media y DE) / % de perdidas pre implantación. Control: 15,2 (0.6) / 16.4(1.5) Paraquat: 8.8(0.5) / 40.6 (1) Roundup: 9.4(0.9) / 35.5 (1.2) Roundup +Paraquat: 5.8 (0.6) / 55.5 (3.1) Roundup + melatonina: 13.2 (0.4) / 23.4 (3.6) Roundup + Paraquat = melatonina: 13(0.8) / 22.9 (3)	Estrés oxidativo causado por herbicidas, efecto antioxidante de melatonina

\*\*El estudio de Almeida et al (2017) evaluó diferentes eventos en la salud reproductiva pero principalmente eventos relacionados con pérdidas embrionarias que se presentan en la tabla correspondiente. Para fertilidad se presenta lo relacionado con cuerpos lúteos.

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental / Concentración / duración de la exposición / Concentración del tóxico en el organismo	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Guerrero Schimpf et al. 2017) Argentina</b>	Alteración de morfología, proliferación y expresión de proteínas en el útero.	Roundup FULL II, solución líquida soluble en agua que contiene 66.2% de glifosato sal de potasio, como ingrediente activo, coadyuvantes y compuestos inertes ingredientes.	Vía subcutánea 2mg/Kg bw/desde el día 1 al día 7 posnatal	2mg/Kg/cada Dosis seleccionada según dosis de referencia (EPA 1993)	La exposición postnatal a herbicida con base glifosato afecta la morfología uterina y la expresión de proteínas que regulan la diferenciación organogénica uterina en ratas neonatales y prepúberes.	Disrupción endocrina.(Desregulación de receptores esteroideos Hoxa 10 y Wnt7)
<b>(Guerrero Schimpf et al. 2018) Argentina</b>	Niveles séricos de estrógenos, alteración de morfología, proliferación y expresión de proteínas en el útero (receptor de estrógenos y proteínas moduladas por estrógenos).	Roundup FULL II, solución líquida soluble en agua que contiene 66.2% de glifosato sal de potasio, como ingrediente activo, coadyuvantes y compuestos inertes ingredientes.	Vía subcutánea 2mg/kg bw /desde el día 1 al día 7 posnatal	2mg/Kg/ dosis seleccionada según dosis de referencia (EPA 1993)	Se afectó la morfología uterina y la expresión de proteínas que regulan la diferenciación organogénica uterina en ratas neonatales y prepúberes: *Disrupción de genes Hoxa10 y PR que resulta en bajo número de sitios de implantación *posible incremento en susceptibilidad uterina, ej. Cáncer	Disruptor de genes de codificación de proteínas HoxA10 y Wnt7a que lleva a disrupción uterina
<b>(Hamdaoui et al. 2018) Túnez</b>	Producción de hormonas, función ovárica y estrés oxidativo en ovarios.	Formulación comercial Kalach con ingrediente activo Glifosato (360g/L), isopropylamine n-phosphonomethylglycine (41, 5%), surfactante (15.5%) y agua (43%) (MONSANTO Europe S.A., 2010).	Agua de beber Grupo 2: 0,07ml de herbicida en 1ml de agua/ 60 días (esta dosis contiene 126mg de Glifosato/kg). Grupo 3: fue 0,175ml de herbicida en 1 ml de agua por 60 días (esta dosis contiene 315mg de Glifosato/kg).	Dosis reportadas como sub crónicas: Dosis 1/10 y ¼ de la dosis letal (DL50) Asi: Dosis 1: 126mg/Kg/dia y Dosis 2: 315 mg/kg/dia	La exposición sub crónica de un herbicida con base glifosato (KL) induce disrupción endocrina relacionada con: foliculogénesis alterada, desarrollo de ovario, disminución de la secreción de estrógenos, estrés oxidativo promovido y alteraciones de los aspectos histológicos del ovario. El hallazgo histológico muestra células de necrosis, vacuolización de folículos, ovocitos disociados y células de la granulosa, asociados con varios folículos tréscicos.	Disrupción endocrina y estrés oxidativo.

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental / Concentración / duración de la exposición / Concentración del tóxico en el organismo	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
(Ingaramo et al. 2016) Argentina	Niveles hormonales, función ovárica y reproductiva, marcadores ováricos y uterinos.	Roundup FULL II, solución soluble en agua que contiene 66.2% de glifosato sal de potasio como ingrediente activo, coadyuvantes y compuestos inertes	Subcutánea 2mg/Kg /desde el día 1 al día 7 posnatal	2mg/Kg/cada horas	48 El número de sitios de resorción en el grupo tratado neonatalmente con glifosato aumentó significativamente, lo que sugiere un efecto adverso del herbicida en el desarrollo embrionario. La exposición a glifosato no afectó la tasa de ovulación (evaluada por el número de CL) o la esteroidogénesis del ovario de acuerdo con los niveles séricos de E2 y P.	Alteración del proceso de diferenciación/proliferación uterino
(Ingaramo et al. 2017) Argentina	Alteración de la expresión de Wnt5a y B catenina.	Roundup FULL II1, solución soluble en agua que contiene 66.2% de glifosato sal de potasio como ingrediente activo, coadyuvantes y compuestos inertes.	Subcutánea /2mg/Kg/desde el día 1 al día 7 posnatal	2mg/Kg/cada horas	48 Exposición neonatal con glifosato disminuye la decidualización a través de desregulación de la vía de Wnt, y este desbalance puede predisponer a falla de la gestación.  Wnts son proteínas críticas para la implantación del blastocito.	Alteración de las vías Wnt
(Lorenz et al. 2019) Argentina	Alteración de la expresión del receptor de estrógeno alfa.	MAGNUM SUPER II (grupo Agros S.R.L, formulación líquida soluble en agua que contiene 66.2% of glifosato sal de potasio (equivalente a 54% w/v de ácido glifosato), como ingrediente activo, coadyuvantes e ingredientes inertes	Vía oral/ 350mg/kg/día /desde el día 9 prenatal al día 21 posnatal	350mg/kg/día	Exposición a glifosato in útero y en lactancia incrementa la expresión del receptor de estrógeno alfa, y este desbalance podría inducir fallas de implantación. Este incremento fue en términos de RNAm del receptor y a través de mecanismos epigenéticos	Alteración epigenética del gen de ERalfa.

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental / Concentración / duración de la exposición / Concentración del tóxico en el organismo	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Manservisi et al. 2019) Italia</b>	Alteración del sistema reproductivo y endocrino.	Ingrediente activo glifosato (Pestanal™ standard analítico, CAS number 1071-83-6, pureza > 99.5%) Sigma-Aldrich (Milan, Italy). Roundup Bioflow (que contiene 360 g/L de ácido de glifosato en la forma de 480 g/l sales de Isopropylamine de glifosato (41.5%), agua (42.5%) y surfactante (16%; nombre químico, numero CAS y/o porcentaje exacto mantenidos como secreto comercial)	Agua de beber / 1,75mg/kg/día / del día 6 gestacional al día 28 posnatal	1,75mg/kg/día	La exposición a Roundup a un nivel de dosis considerado como "seguro" (1.75 mg / kg pc / día), desde el período prenatal hasta la edad adulta, induce efectos endocrinos y altera el desarrollo reproductivo en ratas machos y hembras.  Los trastornos endocrinos fueron incremento de TSH y disminución de DTH en macho, e incremento de niveles de testosterona en hembras.	No lo explica
<b>(Varayoud et al. 2017) Argentina</b>	Efecto estrogenico	formulación comercial soluble en agua que contiene 662 mg / ml de glifosato sal de potasio como ingrediente activo, coadyuvantes e ingredientes inertes	Vía subcutánea / 0,5, 5 y 50 mg/kg /3días	0,5, 5 y 50 mg/kg/día	La exposición posnatal en etapa adulta a glifosato no aumentó el peso húmedo del útero, pero sí alteró la expresión de genes y proteínas dependientes de estrógenos. Estos cambios no fueron dependientes de la dosis y varían según el compartimento uterino (es decir, el epitelio luminal, el epitelio glandular y el estroma).	Efecto estrogenico

Los 14 estudios que se enfocaron en la fertilidad masculina exploraron efectos heterogéneos como nivel de hormonas implicadas en la espermatogénesis, parámetros espermáticos, morfología testicular y de glándulas adrenales y comportamiento sexual.

En cuanto a la fuente, también se utilizaron en su mayoría herbicidas comerciales, aunque, a diferencia que en los estudios para fertilidad en la mujer, se analizaron los efectos con otro tipo de herbicidas como la Atrazina en el estudio de Abarikwu et al. (2015). Otros tipos de herbicidas basados en glifosato reportados fueron Roundup Transorb (480g/l) en dos estudios de Brasil, Roundup 3 plus (229g/L) en un estudio en Francia y Glifonova (450g/L) en el estudio de Dinamarca.

Las concentraciones usadas en la mayoría de los estudios fueron reportadas alrededor de dosis de 50 mg/kg por día en relación a la dosis NOAEL sobre toxicidad reproductiva. Los tiempos seleccionados de exposición coincidieron a lo largo de los estudios con los tiempos críticos para la espermiogénesis y espermatogénesis en el modelo murino.

De los 14 estudios que investigaron efecto en la fertilidad masculina, solo uno no observó mayores efectos. En general, se observó reducción en los niveles de hormonas como la testosterona, leutinizante y foliculoestimulante responsables de procesos de espermatogénesis (Nardi et al. 2017, Owagboriaye et al. 2017, Romano et al. 2010). Nardi et al. (2017), por ejemplo, observó en ratas expuestas a través de una dieta de leche de soya suplementada con glifosato, diversos efectos en el sistema reproductivo masculino, en particular, en la secreción de testosterona en exposiciones durante la etapa prepuberal.

Respecto a parámetros espermáticos se observaron incrementos anormales de esperma y menor conteo de espermatozoides en varios estudios (Abarikwu et al. 2015, Cassault-Meyer et al. 2014, Dallegrave et al. 2007, Dai et al. 2016, Jiang et al. 2018, Nardi et al. 2017, Teleken et al. 2019 y Yousef et al. 1995). Lo anterior fue corroborado por otros autores, en particular, al observar disminución en el peso del epidídimo en los grupos expuestos (Abarikwu et al, 2015, Nardi et al. 2017).

El estudio de Johansson et al. (2018) fue el único en el que los autores solo encontraron efectos menores en la evaluación de células testiculares de ratas Sprague-Dawley expuestas a glifosato. Las ratas fueron divididas en cuatro grupos, control y tres grupos expuestos oralmente a glifosato en su forma pura y como herbicida comercial (Glifovona, 450). No observaron efectos en los niveles de testosterona en ningún grupo expuesto. Tampoco diferencia en los niveles de andrógenos ni en la expresión de proteínas de señalización, diferencias a nivel histológico o en el nivel de muerte celular en ninguno de los grupos expuestos. Algunas de las condiciones del experimento pudieron haber explicado los resultados. Por ejemplo, los autores mencionan que hicieron mediciones intratesticulares de testosterona y no en suero como en otros estudios. También discuten que las concentraciones evaluadas de 2.5 y 25 mg/kg peso/día fueron más bajas que las usadas en otros estudios, como el de Romano et al. (2010) también incluido en esta revisión

sistemática), que evaluó dosis mayores de 5, 50 y 250 mg/kg peso/día de herbicida basado en glifosato. Con lo anterior, Johnasson y colaboradores teorizan si los efectos observados se deben más a los coadyuvantes de la mezcla que al ingrediente activo del glifosato.

Solo observaron efectos marginales en animales expuestos a Glyfonova en relación con la expresión de genes esteroidogénicos (Johansson et al. 2018).

Por otro lado, observaron disrupción en dos genes específicos de las células de Leydig en el grupo expuesto a Glifonova, que para los autores podría reflejarse en alteración de la función testicular a mayores concentraciones del herbicida. Sin embargo, para los autores, este efecto debe ser considerado a la luz de las menores concentraciones en orina (0.004 mg/kg) documentadas para humanos en el estudio de Farm Family Exposure (2004).

Un estudio observó los comportamientos sexuales y encontró variaciones con respecto a los grupos no expuestos. Ratas macho expuestas al glifosato tenían una fuerte preferencia por el sexo opuesto e incrementos de la libido, explicado por incrementos en los niveles de testosterona circulante. También se observó un retraso en el inicio de la pubertad en el grupo expuesto (Romano et al 2012).

Tabla 10 Estudios en animales sobre efectos en la fertilidad extrapolables a la fertilidad del hombre

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/ Concentración / duración de la exposición/	Dosis	Hallazgo / medida del efecto /	Posible explicación de mecanismo
<b>(Abarikwu et al. 2015) Nigeria</b>	Niveles de testosterona, FSH y LH, estrés oxidativo en testículos, actividad de la enzima 3B hidroxisterol dehidrogenasa y calidad espermática.	Formulación de N-phosphonomethyl glycine (Bretmont Wipeout) que consiste de glifosato en la forma de 480 g/L (41%) glifosato sal de isopropilamina	Vía oral: Alimento 5 mg/kg de ingrediente activo del glifosato (GLY) o la combinación de ATZ (12.5 mg/kg) y glifosato (5 mg/kg) Duración: Tres veces a la semana por 52 días	5mg/Kg	Se encontró evidencia de efectos antagónicos producido por las interacciones Glifosato y Atrazina en la mayoría de los criterios de valoración de toxicidad investigados. Sin embargo, ambos compuestos solos o en combinación aumentaron el porcentaje de formas anormales de esperma. Los efectos tóxicos sobre la calidad del esperma fueron generalmente más pronunciados en las ratas tratadas con Glifosato que las ratas expuestas a Atrazina solo y el grupo de exposición combinada. Glifosato y el tratamiento con Atrazina causaron una disminución significativa en los conteos de espermatozoides, porcentaje de relación vivo / muerto y motilidad de los espermatozoides. También el peso del epidídimo disminuyó significativamente.	Toxicidad sobre las células de Leydig
<b>(Cassault-Meyer et al. 2014) Francia</b>	Alteración de la expresión genética, parámetros espermáticos o estructura de los testículos.	Roundup Grand Travaux Plus (GT+, approval 2020448, Monsanto), formulación comercial de glifosato compuesta de 450 g/Lglyphosate, 607 g/L isopropylamine salt y coadyuvantes como la Polyoxyethylamine	Vía ora: agua de beber. 0,5% duración: 8 días desde el primero posnatal y hasta inmediatamente después del tratamiento, hasta los 19 días (espermiogénesis), hasta día 54 (espermatogénesis)	Glifosato a una dosis del 0,5%, similar a las que se encuentran en el agua después de las prácticas agrícolas	Exposición a glifosato en etapa adulta generó un aumento de la morfología anormal de los espermatozoides y una disminución de la expresión de protamina 1 e histona 1 testicular en esperma epididimario se observan a pesar de una concentración normal de esperma y motilidad.	Disruptor endocrino (Incremento expresión aromatase)
<b>(Dai et al. 2016) China</b>	Alteración de órganos reproductivos y producción hormonal	Glyphosate, ingrediente activo (isopropylamine salt de n-phosphonomethylglycine), pureza del 90%, comprado de Shanghai Ryon Biological Technology Co. Ltd.	Alimentación por sonda 5, 50 y 500 mg/kg/día/5 semanas	5, 50 y 500 mg/kg/día que están dentro del nivel de efecto adverso no observado (NOAEL)	La exposición del glifosato solo tiene una toxicidad más baja en comparación con el herbicida a base de glifosato como Roundup®. Glifosato solo en la más alto concentración puede inducir una disminución significativa del recuento total de espermatozoides, así como la glándula vesicular seminal y la glándula coagulante.	Disruptor endocrino

Autores	Efecto toxico evaluado	de	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/ Concentración / duración de la exposición/	Dosis	Hallazgo / medida del efecto /	Posible explicación de mecanismo
<b>(Dallegrave et al. 2007) Brasil</b>	Alteración de órganos reproductivos y producción hormonal	de	La formulación Roundup® (Monsanto de Brasil) contenía 360 g / l de glifosato (N-fosfonometilglicina) y 18% (p / v) de polioxietilamina (surfactante).	Alimentación forzada (sonda) en gestación (21 a 23 días) y lactancia (23 días)	50, 150 o 450mg/kg/día	Se afecta la descendencia masculina, no toxicidad materna dada por no alteración en el peso materno, tamaño de la camada, sexo. *Los porcentajes de espermatozoides anormales aumentaron durante la pubertad y el número total de espermatozoides estaba disminuido en la adultez. Niveles de testosterona estaban disminuidos y los porcentajes de formas espermáticas anormales estaban aumentados a todas las dosis de glifosato. *Los cortes histológicos evidenciaban cambios degenerativos en los expuestos a dosis medias y altas de glifosato. * Sin alteración en los órganos reproductivos.	Disrupción endocrina
<b>(Jiang et al. 2018) China</b>	Alteración de parámetros espermáticos, morfología de los túbulos seminíferos y detección de células apoptóticas.	de	Roundup® (Monsanto Co, St. Louis, MO, USA) que contiene 360 g/L de glifosato [N-(phosphonomethyl)glycine] y 18% (w/v) POEA (surfactante).	Alimentación por sonda / en el modelo ex vivo: 0,04, 0,08 y 0,16 mM de glifosato.	Alta: 540mg/kg/dia, Media: 180mg/Kg/dia, Baja: 60mg/Kg/dia Modelo ex vivo: 0,04, 0,08 y 0,16 mM de glifosato.	Toxicidad germinal. Se demostró que el tratamiento con Roundup® induce apoptosis aberrante promoviendo la expresión XAF1 y suprimiendo expresión XIAP en células germinales.	Aumento de proteína proapoptica Bax 3 y del RNAm del factor proapoptico o XAF1 y disminución de proteína anti apoptotica Bcl 2, clivaje de caspasa 3
<b>(Johansson et al. 2018) Dinamarca</b>	Alteración en la producción de hormonas testiculares, histología y expresión de proteínas.	de	Glifosato (N-(Phosphonomethyl)glycine (Sigma-Aldrich 1071-83-6; purity ≥ 96%) y Glyfonova® 450 Plus que contiene 450 g/L equivalente acido del glifosato.	Alimentación por sonda 2,5mg/kg/día y 25mg/kg/día / diaria por dos semanas	Glifosato: 2,5mg/kg/dia (n=10)y 25mg/kg/día (n=10), Glyfonova: 25mg/kg/dia (n=10)	El glifosato solo no tiene efecto en los testículos de ratas adultas a niveles de exposición de hasta 25 mg / kg. bw / día. Glyfonova indujo solo efectos menores en la expresión de genes esteroideogénicos, probablemente causados por aditivos otros que el glifosato	Los cambios fueron mínimos y el significado es incierto.

Autores	Efecto toxico evaluado	de	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/ Concentración / duración de la exposición/	Dosis	Hallazgo / medida del efecto /	Posible explicación de mecanismo	
(Nardi et al. 2017) Brasil	Alteración de órganos reproductivos y producción hormonal	de	Roundup Original®, producido por Monsanto.	Alimentación por sonda Un grupo a 50mg/Kg/día y otro a 100mg/Kg/día /35días  Etapa prepuber	Un grupo a 50mg/Kg/día y otro a 100mg/Kg/día	a y a	Una disminución de la testosterona en animales que reciben una dieta rica en leche de soja durante el desarrollo prepuberal. Este cambio ocurre en todos los grupos que reciben leche de soja suplementado o no con glifosato. La disrupción endocrina fue más evidente en grupos suplementados con glifosato, como se destaca por la disminución de las espermátides resistentes a la homogenización, el aumento en el peso relativo de la cola del epidídimo y el aumento en la morfología anormal de los espermatozoides en comparación con el control grupo.	Disruptor endocrino: disrupción en eje hipotalámico hipofisis gonadal o efecto directo en células de Leydig
(F. Owagboriaye et al. 2017) Nigeria	Alteración de la producción de hormonas, estructura testicular o parámetros espermáticos.	de	Roundup (Monsanto Europe S.A./ N.V., Antwerp, Belgium, O611, F- 1059 3379) en formulacion comercial (360 g/L de glifosato en la forma de 441 g/L sal de potasio).	Alimentación por sonda Glifosato (según dosis) en 0,25mL/100g de peso/ 12 semanas	3,6mg/kg/día, 50,4mg/kg/día o 284,4mg/kg/día	a o	Reducción en el nivel de testosterona observado en las ratas expuestas. Disminución progresiva en el suero FSH y LH de la las ratas expuestas a Roundup	Estrés oxidativo
(Pham et al. 2019) Francia	Alteración de la función reproductiva	de la	Glifosato (N-(phosphonomethyl)glycine) (Sigma-Aldrich CAS 1071-83-6; product number 89432, pureza 99.2%) y Roundup 3 Plus (Monsanto Europe, Belgium) que coontiene 229 g/L sal isopropilamina de glifosato (170 g/l acido de glifosato equivalente).	Vía oral: Agua de beber/ 0,5, 5 y 50 mg / kg / día de glifosato basado en la absorción promedio de agua de ratones 5 ml / día y un peso corporal promedio igual a 30 g al comienzo del experimento /  Desde el día embrionario 10,5 hasta el destete (20 días post parto)	Glifosato a 0,5mg/kg/día, 5mg/kg/día y 50/mg/día. Herbicida a una dosis de glifosato de 0,5mg/kg/día, 5mg/kg/día y 50/mg/día.	a y y	Efectos en el peso de las vesículas seminales y el conteo de espermatozoides, pero no a todas las dosis usadas. Los expuestos a glifosato puro presentaron cambios en el peso de los testículos y las vesículas seminales, número de espermatozoides, niveles de testosterona y morfología testicular. Menor número de espermatogonias, sin alteración del número de células de sertoli. Sin evidencia de un efecto dosis dependiente.  *La exposición a glifosato no afecto la expresión de genes implicados con esteroidogenesis, vía de señalización del estrógeno, pero si afecto genes relacionados con apoptosis y diferenciación.  *Los niveles de testosterona en ratones de 8 meses expuestos a herbicida a dosis de 5 y 50mg/kg estaban reducidos en más de un 80%. Aunque no había cambios en la morfología testicular.	Cambios en transcripción  Disrupción endocrina  Diferencias en solubilidad de glifosato solo vs. GBH podrían explicar diferencias en toxicidad a corto plazo

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico evaluado</b>	<b>Fuente (Glifosato o sus mezclas)</b>	<b>Matriz ambiental/ Concentración / duración de la exposición/</b>	<b>Dosis</b>	<b>Hallazgo / medida del efecto /</b>	<b>Posible explicación de mecanismo</b>
<b>(Razi et al. 2012)</b> <b>Iran</b>	Alteración del tejido testicular, aumento de la mortalidad espermiática, disminución de la motilidad y anormalidad de los niveles de testosterona.	No se menciona	Alimentación por sonda/ 10 (n=8), 20 (n=8), 30 (n=8) o 40 (n=8) días	125mg/kg/día	Glifosato induce impacto perjudicial en el tejido testicular masculino: Degeneración de túbulos seminíferos, deterioro de espermatogénesis, desequilibrio de carbohidratos y distribución de lípidos en el epitelio germinal y aumento de las anormalidades de los espermatozoides.	Daño de células de Leydig explica disrupción endocrina en términos de bajos niveles de testosterona
<b>(Romano et al. 2010)</b> <b>Brasil</b>	Alteración de niveles hormonales o morfología de testículos y glándulas adrenales.	Roundup Transorb (Monsanto Co., St. Louis, MO; Monsanto of Brazil Ltda, Sao Paulo, Brazil). Compuesta de 480 g/l de glifosato, 648 g/l de sal isopropilamina de glifosato y 594 g/l ingredientes inertes	Alimentación por sonda Glifosato diluido en 0,25ml/100g peso // 30 días (Entre el 23 y el 53) que autores mencionan como relevante medioambientalmente	5mg/kg/día, 50mg/kg/día o 250mg/kg/día (NOAEL para toxicidad de reproducción)	Roundup Transorb se observó como un potente disruptor endocrino que causa alteraciones en la producción de testosterona (concentración) , así como alteraciones morfológicas testiculares: Retraso en inicio de la pubertad Diferencias en peso testicular y glándulas adrenales	Disruptor endocrino
<b>(Romano et al. 2010)</b> <b>Brasil</b>	Alteración de comportamiento sexual, niveles hormonales, parametros espermiáticos.	Roundup Transorb (Monsanto Co., St. Louis, MO; Monsanto of Brazil Ltda, Sao Paulo, Brazil). Compuesta de 480 g/l de glifosato, 648 g/l de sal isopropilamina de glifosato y 594 g/l ingredientes inertes	Alimentación por sonda Glifosato diluido en 0,25ml/100g peso // 30 días (Entre el 23 y el 53)	50mg/kg/día (NOAEL para toxicidad de reproducción)	Proceso de masculinización: la exposición perinatal a glifosato promueve cambios de comportamiento y problemas histológicos y endocrinos en la reproducción. Los parámetros y estos cambios se reflejaron en una hipersecreción de andrógenos y una mayor actividad gonadal, producción de esperma y libido.	Disruptor endocrino
<b>(Teleken et al. 2019)</b> <b>Brasil</b>	Alteración del peso, características de los órganos reproductivos, niveles hormonales y parámetros espermiáticos.	ROUNDUP Original DI® (Monsanto, São Paulo, SP, Brazil) que contiene 445 g/L Nphosphonomethylglycine diammonium sal, que corresponde a (37.0% m/v) del componente activo del glifosato.	Vía oral: agua de beber 1,85mg/ml	420mg/kg	La exposición materna al glifosato-ROUNDUP® durante el embarazo y la lactancia pueden conducir a una disminución de la espermatogénesis y alteraciones en el hipotálamo Regulación del eje pituitario-testicular en la descendencia F1.	Disruptor endocrino

| Autores              | Efecto toxico evaluado  | Fuente  | (Glifosato o sus mezclas) | N-  | por | sus | por |
|----------------------|-------------------------|---|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| (Yousef et al. 1995) | Alteración espermiática | Glyphosate, (phosphonomethyl) glycine (producido por Monsanto Company USA) Y Carbofuran | N-                        | por | sus | por |     |

### 7.1.1.3. Estudios en modelos in vitro sobre fertilidad

Cinco estudios in vitro sobre efectos en la fertilidad fueron incluidos en la revisión sistemática. Los efectos estudiados variaron entre aquellos relacionados con la motilidad espermática, mecanismos que explican disrupción de la espermatogénesis y función del oocito.

La fuente fue el glifosato como estándar analítico o como herbicida comercial (Roundup sin mayores detalles de tipo y concentración en la mayoría de los estudios). Las dosis usadas fueron, en su mayoría, correspondientes con la dosis de referencia (EPA, 1993). Varios autores sustentaron las dosis usadas de acuerdo a parámetros tóxicos estudiados para el glifosato en su uso agrícola. Anifandis et al. (2017 y 2018), menciona que las dosis seleccionadas de 0.36 mg/L fue más baja que la concentración de glifosato encontrada en casos moderados de intoxicación humana con Roundup (61mg/L), y más baja que las concentraciones del uso agrícola de este agente (10g/L a 20 g/L). Similarmente, De Liz Oliveira et al. (2013) sustentó la dosis usada de 0.72 a 360 ppm, que corresponde a 0.00072 a 0.36 g/L, como mucho más baja que aquella documentada para el uso agrícola del glifosato.

Los cinco estudios comprobaron efectos del glifosato en algún aspecto de la fertilidad extrapolable a la humana. Anifandis et al., aún a concentraciones muy bajas, documentó alteraciones en la motilidad espermática en sus dos estudios pero no alteraciones a nivel de ADN. De Liz Oliveira et al. (2013) observó disrupción hormonal mediada por calcio con consecuencias en la espermatogénesis a concentraciones bajas y muerte celular a concentraciones altas. Otro tipo de muerte celular fue observada en el estudio de Zhang et al., (2018) quien también observó otros marcadores de destrucción de las funciones del oocito, como la función mitocondrial, y daño en el ADN de células expuestas.

Tabla 11 Estudios in vitro sobre efectos potencialmente extrapolables a la fertilidad del hombre

Autores (año), país	Efecto evaluado	toxico	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / exposición / Dosis	duración de la	Medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
(Anifandis et al. 2017) Grecia	Motilidad de los espermatozoides y funcionalidad de las mitocondrias		Roundup	Roundup 1 mg/L que corresponde con 0,36mg/L de glifosato una única exposición/		Disminución del porcentaje de espermatozoides móviles progresivos comparado con controles. Disminución de mitocondrias funcionales en esperma evidenciada por falta de la captación de tinción especial para funcionalidad mitocondrial	Alteración de la función mitocondrial.
(Anifandis et al. 2018) Grecia	Motilidad de los espermatozoides y fragmentación del ADN.		Roundup	Roundup 1 mg/L que corresponde con 0,36mg/L de glifosato una única exposición		Reducción en la motilidad de espermatozoides (51,4 VS 45,3%). No hubo aumento de la fragmentación del ADN.	No lo explican pero indican que podría ser debido a disfunción mitocondrial.
(de Liz Oliveira Cavalli et al. 2013) Brasil	Necrosis, homeostasis de Calcio, estrés oxidativo en testículos y células sertoli.		Roundup Original (Homologation No. 00898793), que contiene Glifosato 360 g/L	0,72 a 360ppm		* Necrosis: En células de testículo, a la máxima concentración de glifosato se vio un aumento en la liberación de lactato deshidrogenasa (LDH) el cual es un marcador de muerte celular. En concentraciones menores dicha liberación era proporcional a la captación de calcio lo que sugiere un mecanismo relacionado con calcio a concentración menor de glifosato y mecanismos complejos de muerte celular a concentraciones mayores. *Al parecer la liberación de calcio está asociada a estrés oxidativo ya que antioxidantes disminuyen el efecto. *Disminución de los niveles de glutation en testículos tratados con herbicida (0,036g/L). *En células de Sertoli se presentó el mismo fenómeno con aumento de captación de calcio, liberación de LDH sugestivo de muerte celular que era prevenido con antioxidantes.	Estrés oxidativo produce liberación de calcio y muerte celular.
(Perego et al. 2017) Italia	Alteración de proliferación celular y esteroidogenesis.		Glifosato solo (Sigma-Aldrich)	0,5 o 5ug/mL		* Glifosato a cualquiera de las dosis inhibe la proliferación de células de la granulosa, pero no su viabilidad. *Con respecto a la producción hormonal, ninguna de las concentraciones altero la producción de progesterona, pero a 5ug producía una disminución en la producción de estradiol. *Dosis de 5ug no tenían ningún efecto en la proliferación o producción hormonal de las células de la teca.	No lo explica

Autores (año), país	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición /Dosis	Medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Zhang, Xu, and Feng 2019)</b>  <b>China</b>	Alteración de la función del oocito.	No es claro el tipo de Glifosato	50, 100, 200 o 500 uM de glifosato/ 2 o 14 horas	<p>*La ruptura de vesícula germinal y la extrusión del cuerpo polar fue significativamente disminuida en las células expuestas a dosis de 200 y 500 uM.</p> <p>*Las especies reactivas de oxígeno y la transcripción de los genes asociados a estrés oxidativo (catalasa, superoxido dismutasa y glutathion peroxidasa) estaban aumentados en los oocitos expuestos a dosis de 500 uM.</p> <p>* Los oocitos expuestos a glifosato presentaban alteración en la alineación de los cromosomas.</p> <p>*Las mitocondrias de los oocitos expuestos estaban agregadas, mientras en los controles estaban distribuidas de manera homogénea. La permeabilidad de la membrana mitocondrial estaba disminuida en el grupo expuesto.</p> <p>*Finalmente el grupo expuesto evidenciaba un aumento en los marcadores de apoptosis y autofagia.</p>	Estrés oxidativo, genotoxicidad, autofagia, alteración mitocondrial y apoptosis.

## 7.2. Toxicidad del desarrollo

### 7.2.1. Aborto

#### 7.2.1.1. Estudios en humanos

Tres estudios en humanos abordaron el efecto de aborto espontáneo. No se encontraron estudios en humanos sobre efectos relacionados con muerte fetal o perinatal. El aborto espontáneo se refiere como las pérdidas fetales antes de las 24 semanas de gestación (Bottomley and Bourne, 2009)

La fuente, la matriz ambiental y la concentración del glifosato no se describen en los tres estudios. El estudio de Arbuckle et al. (2001) exploró la exposición de parejas que vivieran al menos un año en la vecindad de áreas agrícolas a través del registro del Ontario Farm Family Health Study, al igual que el estudio de Savitz et al. (1997). El estudio colombiano, Camacho et al. (2017) exploró las consultas registradas en la base de datos de atención en salud (RIPS) y contaban con información detallada del número de hectáreas, los municipios de aspersión, el día, la hora y el tipo de cultivo ilícito fumigado proveniente de los sistemas de geo codificación de los vuelos de aspersión. Para este estudio solo usaron datos de la aspersión a cultivos de coca y no aquellas usadas para marihuana o amapola, ya que el de coca correspondía al 98.3% del total de las aspersiones en 2007. En el estudio de Savitz et al (1997) se evaluó el riesgo de aborto espontáneo en las esposas de los cultivadores expuestos, teniendo en cuenta las actividades realizadas por el hombre un mes antes de la concepción hasta 3 meses después.

El estudio de Arbuckle documentó que una ventana de exposición de 4 meses, un mes antes de la concepción hasta tres meses después, aumentaba los riesgos de aborto espontáneo tardío (después de 12 semanas de gestación). El estudio de Camacho et al. (2017) encontró que un aumento de una desviación estándar en la fumigación aérea, aumenta los abortos espontáneos en un 5,8% en los municipios de bajos ingresos y en un 3,7% en los municipios de altos ingresos. Aunque la información tomada de los registros de atención puede introducir muchos sesgos por datos incompletos o inconsistentes en la información captada, los autores incluyeron medidas para contrarrestar estos efectos en la manera de depurar la base de datos y de analizarlas. Para los autores, los resultados provienen de un diseño robusto y los resultados deben tenerse en cuenta a la luz del riesgo/ beneficio dados por la inversión destinada a la fumigación aérea de los cultivos ilícitos en Colombia y los costos de las consecuencias negativas en salud de la población documentadas por este estudio.

Por su parte, el estudio de Savitz, no documentó asociación estadística entre aborto espontáneo con la aplicación de glifosato, ni con otro pesticida usado en el área de residencia de los entrevistados. El estudio de Savitz recolectó información hacia atrás en

un periodo de más de diez años lo que pudo conducir a diferencias en el recuerdo de la exposición entre las parejas con experiencia de aborto espontáneo y las que no.

Tabla 12 Estudios en humanos sobre aborto espontáneo

Autores, año y país	Efecto en salud evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/concentración en la matriz	Concentración / duración de exposición / Dosis	Hallazgo / medida del efecto (95% IC) / confusores/ Se encontró efecto o asociación (si o no)	Posible explicación de mecanismo
(Arbuckle, Lin, and Mery 2001) Canadá	Ventanas de exposición que incrementan el riesgo de aborto espontáneo. Ontario Farm Family Health Study	Glifosato proveniente de uso agrícola Otros pesticidas	Exposición directa del pesticida, concentración no medida. Por cuestionario recolectaron información sobre exposición	No dato	Ventana crítica de 4 meses: 3 meses antes de la concepción hasta el primero cuando se confirma la concepción. Exposición preconcepcional: OR aborto: 1,4 (95%CI 1,0 -2,1) OR aborto 12 a 19 semanas: 1,7 (1,0-2,9) OR aborto <12: 1,1 (0,7-1,7) Exposición post-concepcional: OR aborto: 1,1 (95%CI 0,7 -1,7) OR aborto 12 a 19 semanas: 1,4 (0,8-2,5) OR aborto <12: 0,8 (0,4-1,6)	Daño al complejo placenta feto en vez de danos cromosomas mayores durante la ventana de exposición evaluada
(Camacho and Mejía 2017) Colombia	Consultas relacionadas con aborto espontáneo	Glifosato por aspersión aérea	No dato de evaluación pero el estudio contaba con información geo codificada sobre áreas de aspersión	No dato	Después de ajustar por edad, edad al cuadrado, régimen de salud, ingreso por impuestos del municipio, población municipal, are municipal en km, índice de ruralidad, lluvia promedio, gasto municipal en educación y salud, cobertura de régimen subsidiado, año y mes categóricos, por cada aumento de una desviación estándar en aspersión aérea, hay un incremento de aborto de 5.8% en municipios de bajos ingresos y un 3.7% en municipios de altos ingresos. Si se tiene en cuenta población no migrante por incremento de una desviación estándar en aspersiones aéreas hay un aumento de 4,4% de aborto en la muestra de todos los municipios y 10,4% en los municipios con niveles positivos de aspersión	No lo explica
(Savitz et al. 1997) Canada	Aborto espontáneo, parto prematuro y recién nacidos pequeños para la edad gestacional** Ontario Farm Family Health Study	Glifosato y otros pesticidas usados en actividades agrícolas en cultivos y en la casa (jardín patio de la casa)	Exposición directa del pesticida, concentración no medida. Por cuestionario recolectaron información sobre exposición en el hombre.	Ventana de 3 meses antes de la concepción hasta el momento de la concepción, de acuerdo con los posibles efectos mediados por los espermatozoides.	Aborto espontaneo: 17 casos Uso en cultivo: RR no ajustado: 1.5 RR ajustado: 1.5 (0.8 – 2.7) Uso en patio/jardín: RR ajustado: 1.4 (0.7 – 2.8)	Toxicidad

\*\* El estudio de Savitz et al. se presenta en esta tabla solo para sus resultados relacionados con aborto espontáneo, los otros resultados se muestran en las tablas de efectos respectivas

#### 7.2.1.2. Estudios en animales e in vitro

Un estudio en animales, mencionado en la sesión anterior, documentó efectos relacionados con pérdidas fetales en ratas (Almeida et al. 2017). No se encontraron estudios in vitro que mencionaran este efecto explícitamente, aunque no se descarta que algunos de los mecanismos estudiados para fertilidad también tengan consecuencias en este aspecto.

Como se había comentado en la sesión anterior, el estudio de Almeida incluyó 35 ratas expuestas a Roundup, Paraquat y melatonina. Observó disminución en el número de cuerpos lúteos y aumento de las pérdidas pre implantación en los grupos expuestos, un hallazgo que fue incluido en la sesión de fertilidad. Respecto al efecto de aborto, los autores encontraron disminución del peso corporal y del peso uterino de los animales expuestos lo que indica un grado de toxicidad con consecuencia para el embrión y su desarrollo post natal. Este indicador es considerado por los autores como un índice fuerte de toxicidad sistémica que puede conducir a la toxicidad de la madre y pérdidas de embriones. Un posible efecto sinérgico fue observado para los dos plaguicidas estudiados, aunque por si solos también mostraron disminuciones en todos los parámetros estudiados.

Tabla 13 estudio en animales sobre efectos extrapolables al efecto aborto en humanos

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición / Concentración del tóxico en el organismo	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Almeida et al. 2017) Brasil</b>	Efectos en el primer tercio del embarazo de ratas expuestas a herbicidas**	Roundup® que contiene 360 g/L of glifosato (N-phosphonomethyl glycine) y 16%(w/v) polyoxyethylene amine (surfactante)	Grupos expuestos asi: Glifosato 500mg/kg, o glifosato 500mg/kg y paraquat 50mg/kg, o 500mg/kg de glifosato y 10mg/kg de melatonina, o 500mg de glifosato, 50mg/kg de paraquat y 10mg/kg de melatonina, o 50mg/kg de paraquat o 50mg/kg de paraquat y 10mg/kg de melatonina	500 mg / kg de Roundup® como dosis NOEL de 1000 mg / kg de peso corporal del animal	<p>* Ratas expuestas a paraquat o a la combinación de paraquat y glifosato presentaban una disminución peso corporal comparado con los controles no expuestos y los expuestos adicionalmente a melatonina.</p> <p>* El peso ovárico, número de implantaciones y número de cuerpos lúteos fue menor en los expuestos a glifosato, paraquat o la combinación de ambos cuando se comparó con tratados con melatonina o no expuestos.</p> <p>*El porcentaje de perdidas pre implantación fue mayor en los expuestos a paraquat, glifosato (más del doble) o la combinación de ambos (3 veces más), comparado con controles no expuestos o tratados con melatonina.</p> <p>*Los niveles de peroxidación lipídica en el hígado de las gestantes eran mayores en expuestos a paraquat, glifosato o la combinación de ambos, comparada con controles no expuestos o tratadas con melatonina.</p> <p>* Los niveles de glutatión en el hígado eran menores en expuestos a paraquat, glifosato o la combinación de ambos comparada con controles no expuestos o con tratamiento con melatonina.</p> <p>* Las ratas expuestas a herbicidas presentaban desorganización del trofoblasto y del blastocito, comparados con controles y con tratadas con melatonina</p>	Estrés oxidativo causado por herbicidas, efecto antioxidante de melatonina

## 7.2.2. Efectos perinatales

### 7.2.2.1. Estudios en humanos

Tres estudios en humanos investigaron efectos como bajo peso al nacer y/o nacimientos prematuros. Ningún estudio en animales o in vitro, se enfocó en estos efectos. Bajo peso al nacer es definido por la Organización Mundial de la Salud como un peso menor de 2500 g (5.5 libras) al momento del nacimiento (OMS, 2014). Es considerado como una de las principales causas de muerte neonatal y se ha encontrado que incrementa el riesgo de enfermedades no comunicables como la diabetes y la enfermedad cardiovascular (OMS, 2014). Esta condición está por lo general adjunta a nacimientos pre término (antes de las 37 semanas de gestación) y tamaño pequeño para la edad gestacional (por debajo del percentil 10), la cual es una medida indirecta de la trayectoria del crecimiento uterino (Schlaudecker et al., 2017). Estas dos condiciones, son considerados como aquellas con peores consecuencias en la salud de niños y adultos (OMS, 2014).

Ling et al.(2018) estudiaron 41,089 registros de nacimientos de niños prematuros (menos de 37 semanas de gestación) nacidos en California entre 1998 y 2010 y Parvez et al. (2018) estudiaron 77 mujeres embarazadas del Indiana Birth Cohort Study. El estudio de Savitz et al. (1997) que fue descrito anteriormente para el efecto aborto, investigó nacimientos pre término y tamaño pequeño para la edad gestacional de los hijos de esposas de aplicadores de plaguicidas, con base en registros del Ontario Farm Family Health Study.

Los estudios se enfocaron en estudiar los efectos del glifosato proveniente del uso agrícola. El estudio de Ling et al. observó los efectos de 17 tipos de plaguicidas, entre piretroides, carbamatos y organofosforados, utilizados en un área de 2km alrededor de la zona de residencia. Parvez et al. (2018), investigaron los efectos de la concentración de los contaminantes de la zona medio este de los Estados Unidos, principalmente provenientes de los cultivos de soya. Este último no encontró niveles detectables de glifosato en la evaluación de la concentración en el agua del grifo. En mujeres embarazadas, encontraron que el 93% de ellas tenía niveles detectables de glifosato en orina, el cual fue mayor en mujeres que vivían en áreas rurales. El estudio de Parvez no encontró correlación entre los niveles de glifosato en orina y la frecuencia de alimentos, por ejemplo respecto a la comida orgánica o bebidas cafeinadas. Según los autores, esto se puede deber al sesgo que introducen estudios sobre recuerdo de alimentos consumidos en 24 horas. Respecto al hallazgo de concentraciones altas en la orina de mujeres de la zona rural, los autores discuten la posibilidad de que la contaminación se haya dado por aire, ya que estas mujeres no estaban involucradas en la aplicación de glifosato en los cultivos. Sin embargo, no se hicieron evaluaciones en aire de este contaminante.

Dos de los tres estudios comprobaron efectos en la salud reproductiva relacionados con riesgo de nacimientos pre término y duración de la gestación. El estudio de Ling encontró

que las exposiciones ocurridas en el primer y segundo semestre de embarazo estaban asociadas con el riesgo de nacimiento pre término. En general, los mayores riesgos fueron observados en hijos de mujeres hispanas, que eran las que tenían mayor exposición, pero este hallazgo no fue discriminado para cada tipo de pesticida. En este estudio no se pudo determinar la exposición de las madres, ya que la información de ocupación o similares no era parte de los registros de nacimiento evaluados.

El estudio de Parvez et al. encontró una correlación negativa y significativa entre las concentraciones detectadas en orina y la duración de la gestación. Sin embargo, no encontró correlación con circunferencia de cabeza y peso al nacer. Los autores argumentan que la duración de la gestación puede tener consecuencias adversas para todo el curso de vida. En este sentido, argumentan que un acortamiento de una semana en la gestación está relacionado con alteraciones cognitivas. Incluso, podría incrementar el riesgo para síndrome metabólico, hipertensión y muerte coronaria.

El estudio de Savitz et al. no encontró un aumento del riesgo ni para nacimientos pre término, ni para tamaño pequeño para edad gestacional, similar a su hallazgo respecto a aborto. Aunque el estudio de Savitz es importante para discutir el rol de las exposiciones del padre en los eventos de salud perinatales, la medición de la exposición y un refinamiento en la medición del resultado debe ser siempre tenido en cuenta a la hora de interpretar estos hallazgos. Los autores, por ejemplo, mencionan que la información detallada de la edad gestacional para construir sus indicadores de interés es de mejor calidad cuando es reportada por la madre. Por otro lado, su estudio se refirió a embarazos ocurridos hasta diez/quince años antes de responder los cuestionarios y un error en la manera de recordar podría inducir a errores en los resultados.

Tabla 14 Hallazgos sobre bajo peso al nacer y/o nacimiento prematuro en estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática

Autores, año y país	Efecto en salud evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/concentración en la matriz	Concentración / duración de la exposición	Hallazgo / medida del efecto (95% IC) / confusores/ Se encontró efecto o asociación (sí o no)	Posible explicación de mecanismo
<b>(Ling et al. 2018) Estados Unidos</b>	Bajo peso al nacer y prematurez	Proximidad a cultivos en California. Herbicidas en cultivos. Marca comercial no especificada	Aire/desconocida	Desconocida/Desconocida	<p>*OR para pre término de la exposición en primer trimestre ajustada por sexo y año de nacimiento: 1,07 95%CI (1,04-1,08).</p> <p>*OR para pre término de la exposición en primer trimestre ajustada por sexo, año de nacimiento, edad materna, educación materna, etnicidad materna, paridad, cuidado prenatal en primer semestre, lugar de nacimiento materno, estado socioeconómico y barrio: 1,05 95%CI (1,02-1,05).</p> <p>*OR para pre término de la exposición en segundo trimestre ajustada por sexo y año de nacimiento: 1,06 95%CI (1,03-1,09).</p> <p>*OR para pre término de la exposición en segundo trimestre ajustada por sexo, año de nacimiento, edad materna, educación materna, etnicidad materna, paridad, cuidado prenatal en primer semestre, lugar de nacimiento materno, estado socioeconómico y barrio: 1,04 95%CI (1,01-1,07)</p>	No lo explica
<b>(Parvez et al. 2018) Estados Unidos</b>	Alteraciones del desarrollo fetal.	Contaminación ambiental general en el medio oeste de Estados Unidos por cultivos de soya (ríos, lagos)	Alimentos no evaluada Aire no evaluada Agua no detectable	<p>Se midieron niveles de glifosato en muestras de agua de las casas de los sujetos pero los niveles no fueron detectables</p> <p>* Niveles de glifosato en orina: Mediana 3,25ng/ml IQR (2,84 -3,91)</p>	<p>* En 93% de las gestantes hubo niveles detectables de glifosato en orina. *El agua de grifo en la casa de las gestantes no contenía niveles detectables de glifosato. *No hubo asociación con la disminución del peso al nacer (r=-0,30, p=0,01) o la circunferencia cefálica (r=-0,06, p=0,64)</p>	NA
<b>Savitz et al. 1991</b>	Aborto espontáneo, parto prematuro y recién nacidos pequeños para la edad gestacional** Ontario Farm Family Health Study	Glifosato y otros pesticidas usados en actividades agrícolas en cultivos y en la casa (jardín patio de la casa)	Exposición directa del pesticida, concentración no medida. Por cuestionario recolectaron información sobre exposición en el hombre.	Ventana de 3 meses antes de la concepción hasta el momento de la concepción, de acuerdo con los posibles efectos mediados por los espermatozoides.	<p>Nacimiento pre termino: 5 casos RR no ajustado: 1.6 RR ajustado: 2.4 (0.8 – 7.9) Tamaño para la edad gestacional: 5 casos RR no ajustado: 0.7 RR ajustado: 0.8 (0.2-2.3)</p>	No lo explica

### 7.2.3. Defectos congénitos

#### 7.2.3.1. Estudios en humanos

Dos estudios exploraron defectos congénitos en humanos. Carmichael et al. (2013) incluyó niños nacidos entre 1991 y 2004 de mujeres residentes en 8 condados de California. En total evaluó 690 casos de niños con hipospadias (abertura uretral se localiza en un lugar diferente a la punta del pene), registrados en el Programa de Monitoreo de defectos de nacimientos de California. En el estudio de Rapazzo et al. (2018) investigaron 10 defectos congénitos en 304,906 registros de nacimientos entre enero 2003 a diciembre 2005 del Centro de Estadísticas de Carolina del Norte.

Para el estudio de Carmichael et al. la exposición fue caracterizada a partir de una ventana de exposición derivada de la fecha de concepción, entre 1 a 14 días de edad embrionica. Este periodo está relacionado con el desarrollo del tubérculo genital y el desarrollo de la uretra. En este estudio, 22% de sujetos estuvieron expuestos a glifosato. El estudio de Rapazzo, por su parte, uso georreferenciación para asignar áreas de influencia de acuerdo a la residencia, en una ventana de exposición de un mes antes de la concepción hasta tres meses después. Ambos estudios entonces, exploraron los efectos de la exposición al uso agrícola del glifosato.

El estudio de Carmichael et al. no encontró asociaciones con la mayoría de los pesticidas evaluados y el aumento de riesgo de hipospadias. En particular, para el glifosato no se encontró asociación significativa (phosphonoglycine OR 0.88, 0.48-1.64). Los autores, discuten que la evaluación de la exposición fue detallada, en el sentido que usaron mapas detallados de cultivos y de residencias que les permitieron hacer una asignación cuidadosa de la zona de exposición para cada caso registrado. No obstante, no tenían información de la severidad de las hipospadias o de la posibilidad del cambio de residencia de las madres. Tampoco incluyeron otras variables que apoyaran el análisis como estilos de vida que aumentaran la exposición, otras exposiciones, metabolismo de los sujetos evaluados, cualidades de los pesticidas o características ambientales del área que también influyeran en la exposición.

El estudio de Rapazzo, en cambio, encontró asociación entre 7 pesticidas y 10 defectos congénitos, especialmente a concentraciones altas. Para exposiciones a glifosato, encontró asociaciones significantes y robustas al ajuste por otras variables para la mayoría de los defectos congénitos evaluados: malformaciones cardiacas como defecto del septo atrial y ductus arterioso, malformaciones a nivel gástrico como la hipertrofia pilórica, malformaciones del aparato genitourinario como las hipospadias, malformaciones intestinales como la enfermedad de Hirschprung's (alteración de la función del intestino grueso) y defectos no especificados en miembros inferiores. Este estudio, sin embargo, no

encontró asociación para defectos en miembros superiores, defectos cardiacos como corazón izquierdo hipoplasico o anomalías nasales como como la atresia coanal.

Tabla 15 Hallazgos sobre defectos congénitos en estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática

Autores, año y país	Efecto en salud evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/concentración en la matriz	Concentración / duración de la exposición	Hallazgo / medida del efecto (95% IC) / Se encontró efecto o asociación (si o no)	Posible mecanismo
<b>(Carmichael et al. 2013) Estados Unidos</b>	Hipospadias	Proximidad a cultivos en California. Herbicidas en cultivos, marca comercial no especificada	No dato/No dato	No dato/No dato	22% de casos y controles estuvieron expuestos a glifosato. No reportan la asociación entre glifosato e hipospadias, * Riesgo de hipospadias por exposición a phosphonoglycine OR = 0.88, 0.48-1.64	No lo explica
<b>(Rappazzo et al. 2019) Estados Unidos</b>	Defectos congénitos	Proximidad a cultivos en North Carolina. Marca comercial no especificada	Aire, agua, alimentos /desconocida	Desconocida	<p>Todos los OR f fueron calculados comparados con no exposición.</p> <p>*OR para Defecto del septo atrial ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exp entre 50 y 90th: 1,24 (1,06-1,46)</p> <p>OR para Defecto del septo atrial ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exp &gt;=90th: 1,72 (1,35-2,21)</p> <p>*OR para Ductus arterioso permeable ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exp &gt;=90th: 1,72 (1,35-2,21)</p> <p>*OR para hipertrofia pilórica ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exp entre 10 y 50th: 1,38 (1,11-1,70)</p> <p>OR para hipertrofia pilórica ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exp entre 50 y 90th: 1,37 (1,11-1,69)</p> <p>OR para hipertrofia pilórica ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exposición &gt;= 90th: 1,87 (1,36-2,57)</p> <p>*OR para hipospadias ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exposición &gt;= 90th: 1,29 (1,01-1,64)</p> <p>*OR para enfermedad de Hitshcprung's ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exposición &lt;50th: 1,82 (1,08-3,06)</p> <p>*OR para defecto de miembros inferiores ajustado por edad materna, edad gestacional, etnicidad, educación, estado marital y tabaquismo. OR para el nivel de exposición &gt;=50th: 2,77 (1,38-5,56)</p> <p>*El IC del OR para corazón izquierdo hipoplasico, atresia de coanas, y defectos de miembros superiores cruzaba el 1.</p>	Por disrupción endocrina, que podría afectar a las hormonas dependientes desarrollo; estrés oxidativo y respuesta inflamatoria, que podría actuar a través de procesos maternos sistemáticos; o inhibición de la actividad de transporte de la cadena de electrones o disfunción mitocondrial, que podría interrumpir la señalización o Generación de energía durante el crecimiento y la formación de órganos

### 7.2.3.2. Estudios en animales

Dos estudios en animales investigaron los defectos congénitos. Ningún estudio *in vitro*, reportó efectos concernientes a esa categoría. Dallegrave (2003) investigaron la mortalidad de la madre y malformaciones fetales en 60 ratas Wistar durante las dos primeras semanas de gestación. Paganelli et al. (2010) evaluaron la teratogenicidad del glifosato en embriones de rana *Xenopus* expuestas a dosis sub letales de glifosato. Aunque esta revisión sistemática incluyó principalmente investigaciones en mamíferos, este estudio fue seleccionado porque el marco teórico incluía a este animal como un buen modelo para diferentes aspectos del metabolismo (Schatten and Constantinescu, 2017).

Ambos estudios investigaron los efectos teratógenicos de la exposición al glifosato en etapa embrionaria. Dallegrave et al. (2003) estudiaron cuatro grupos de ratas, un control y tres expuestas oralmente a dosis basadas en dosis NOAEL (nivel donde no se observa efecto adverso) para toxicidad del desarrollo. Paganelli et al. inyectaron los embriones con dosis sub letales de glifosato, puro y en su forma comercial.

Los dos estudios observaron defectos congénitos como consecuencia de la exposición al glifosato. Dallegrave et al. documentaron retardos en la osificación en cráneo, huesos del esternón y extremidades. Aunque encontraron múltiples malformaciones en los grupos expuestos, no encontraron que estos presentaran un patrón relacionado con las dosis evaluadas. Por otro lado, aunque observaron toxicidad materna, en términos de disminución del peso corporal y muerte del 50% de ellas, en las ratas expuestas a la mayor concentración del glifosato (1000 mg/kg), este hallazgo no coincidió con lo observado en otros estudios en los que se observó toxicidad materna a concentraciones de 3500 mg/kg. Los autores explican que el herbicida basado en glifosato comercializado en Brasil es probablemente más tóxico que el glifosato técnico usado en otros estudios. Por otro lado, teorizan que la toxicidad en madres podría estar explicada por otros componentes del herbicida como el surfactante polyoxyethyleneamine. También, se observó un incremento en la frecuencia de fetos con alteraciones esqueléticas no asociadas con toxicidad materna en todos los grupos expuestos.

Paganelli et al. observaron que el glifosato, por sí solo, sin coadyuvantes, interfiere con mecanismos moleculares clave para regular el desarrollo embrionario en las especies estudiadas. En particular, encontraron alteraciones en estructuras exclusivas del desarrollo temprano del embrión como la cresta neural, la línea media dorsal embrionaria y el patrón cefálico. Para los autores, los mismos mecanismos han explicado en humanos anomalías cerebrales como microcefalia, microftalmia, paladar hendido, deformidades del oído externo y medio, poco desarrollo mandibular y de la región media de la cara.

Tabla 16 Estudios en animales sobre defectos congénitos

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Dallegrave et al. 2003) Brasil</b>	Mortalidad materna y malformaciones fetales.	Formula Roundup <sup>+</sup> (lot: BS 1096/98,Monsanto of Brazil) que consiste de 360 g/l (N-phosphonomethylglycine) y 18% polyoxyethyleneamine (surfactante) (p/v)	Via oral: Agua dosis Duración: día 6 a 15 de gestación Concentraciones de 500mg/Kg o 750mg/kg o 1000mg/Kg	500mg/Kg o 750mg/kg o 1000mg/Kg Basado en dosis NOAEL para toxicidad del desarrollo in ratas (efectos fetales y maternos), que fue 1000 mg/kg de glifosato	Glifosato induce retardo en desarrollo esquelético fetal Mortalidad de gestantes: 50% del grupo expuesto a 1000mg/Kg/día murió entre el día 7 y el 14. En las dosis menores no hubo ninguna muerte. *No hubo diferencias en malformaciones externas. * Hubo mayor número de alteraciones esqueléticas 15% (controles), 33.1% (500 mg/Kg), 42% (750 mg Kg), y 57.3 (1000 mg/Kg). controles y expuestos a 500, 750 y 1000mg/Kg	Anormalidades en la actividad específica de enzimas hepáticas, en el corazón y en el cerebro
<b>(Paganelli et al. 2010) Argentina</b>	Teratogenicidad	Roundup Classic (Monsanto), que contiene 48% p / v de una sal de glifosato	Inyección única a embriones 8 a 12µM de glifosato en el sitio inyectado	Xenopus Dosis subletales de glifosato: 1/3000, 1/4000 y 1/5000 Glifosato 360 o 500pg por célula. Pollos*; 20ul de las siguientes diluciones de herbicida: 1/3500 o 1/4500	Se presentó microcefalia, micro-oftalmia, y alteración de los arcos faríngeos. Con glifosato puro se presentó reducción de genes shh y otx2, con efecto en microcefalia y microftalmia. Los embriones tratados presentaban mayor expresión de las vías estimuladas por ácido retinoico, y los efectos teratógenos eran parcialmente disminuidos con la aplicación concomitante de un inhibidor del receptor de ácido retinoico.	Incremento de la actividad endógena del ácido retinoico

\* Este estudio incluyo embriones de pollo, que no están en nuestro marco teórico, por lo tanto solo se hace mención aquí a manera informativa.

## 7.3. Cáncer

### 7.3.1. Estudios en humanos

Cinco estudios en humanos investigaron efectos relacionados con el cáncer. Un estudio exploró la genotoxicidad (Bolognesi et al. 2009), otro estimó la incidencia de cáncer (De Roos et al. 2004). Dos estudios investigaron posibles vínculos con leucemia (Malagoli et al. 2016, Monge et al. 2017) y uno más exploró daño en el ADN (Paz-y-Miño et al. 2007). No se encontraron estudios en animales ni in vitro que estudiaran este efecto. En un estudio in vitro, Thongprakaisang et al. (2013), cultivaron células comerciales de linaje de cáncer de mama, pero no se incluye en esta sección porque su objetivo fue estudiar efectos estrogénicos del glifosato y no efectos cancerígenos. Similarmente, varios estudios investigaron genotoxicidad y ciclo celular, pero se han analizado en la sección de otros efectos, debido a que los mecanismos que investigan pueden explicar también efectos diferentes al cáncer.

El estudio sobre genotoxicidad es una investigación colombiana conducida en 274 individuos residentes en 4 regiones del país. Estas regiones fueron escogidas porque tienen distintas fuentes de glifosato y tipo de cultivo: un área con cultivos orgánicos de café sin uso de pesticidas, un área con cultivos ilícitos con erradicación manual y uso de otros agentes químicos, un área con aspersión para cultivos ilícitos de coca y amapola y un área con aspersión aérea para el control de plagas en el cultivo de la caña de azúcar. La población fue en principio pensada para ser similar a la incluida en el estudio de Sanin et al. (2009), mencionado en la sesión de fertilidad. Sin embargo, la alta movilidad de las personas no permitió que usaran exactamente la misma muestra. Bolognesi et al. obtuvieron información a través de cuestionarios sobre estado de salud, estilos de vida y dieta, y analizaron la citotoxicidad en muestras de sangre (linfocitos). Las áreas estudiadas fueron asignadas a áreas control o expuesta según sus características.

En el estudio de Paz y Miño (2007) también se tenía como fuente al glifosato usado en las aspersiones aéreas para la erradicación de cultivos ilícitos. Los investigadores incluyeron 24 personas al azar que vivían en un área de 3 km o menos en la frontera Ecuador-Colombia con amplia actividad de estas aspersiones, y un grupo control de 21 personas que vivían a 80 km del área de aspersión. También analizaron muestras de sangre, pero los autores no ofrecen mayor información sobre el cuestionario usado para obtener la información descrita de los participantes.

Por su parte, el estudio de De Roos et al. (2004) tomó información de aplicadores licenciados de pesticidas registrados en el Agricultural Health Study en Iowa y Carolina del Norte y registros de cáncer de la misma zona con respecto a más de 10 tipos de cáncer, incluido el de próstata, relevante para esta revisión sistemática. A través de cuestionarios

averiguaron uso de pesticidas, técnicas de aplicación, datos sociodemográficos y otras variables del estilo de vida.

El estudio de Bolognesi et al, no documentó citotoxicidad (frecuencia de células binucleadas con micronúcleos, BNMN) en relación al reporte de uso de pesticidas de los individuos de las zonas catalogadas como expuestas al glifosato. Un resultado positivo en términos de un aumento estadísticamente significativo de células mono nucleadas no pudo ser asignado a exposiciones al glifosato. Los autores discuten la necesidad de tener mejores descripciones de la exposición e incluir un número mayor de participantes. Especialmente, información relacionada con la aspersión de cultivos de caña. Por su parte el estudio de Paz y Miño et al. (2007) encontró un alto grado de daño en las células expuestas. En este estudio la mayoría de practicantes expuestos fueron mujeres, por lo que los autores manifiestan no poder concluir si el sexo puede explicar parte de sus hallazgos, pero en otras investigaciones, sexo y edad no ha mostrado variables que influyeran resultados de genotoxicidad. El estudio de De Roos et al. no encontró asociación entre exposición a glifosato y cáncer de próstata. En general, no observaron incrementos de la incidencia de cerca de 13 tipos de cáncer evaluados. Sin embargo, reportan que el hallazgo más consistente tiene que ver con mieloma múltiple y glifosato para las categorías de exposición haber usado alguna vez glifosato y días de exposición acumulativa, pero no con intensidad de la exposición. El mecanismo biológico para este efecto puede ser, según los autores, daños en el ADN o inmunosupresión. Sin embargo, comentan que el número de casos de mieloma fue tan pequeño que las asociaciones encontradas podrían ser espurias.

Dos estudios más investigaron leucemia (Malagoli et al. 2016, Monge et al. 2017). Ambos fueron conducidos para evaluar los efectos del uso agrícola del glifosato en familias campesinas o en niños viviendo cerca a áreas agrícolas. El estudio de Malagoli et al. tomó información del registro italiano de enfermedades infantiles coordinado por la asociación de pediatría y oncología. La exposición a glifosato y a otros pesticidas no fue evaluada pero se geo referenciaron casos, cultivos y se discriminó por tipo de cultivo y pesticidas usados. También se hicieron mediciones en el aire de otros contaminantes como material particulado e incluso se estimaron influencias de campos magnéticos. El estudio de Monge et al. tomó casos del registro de cáncer de Costa Rica y se hizo entrevista a los padres sobre posibles factores de riesgo para leucemia y exposiciones.

El estudio de Malagoli et al. no encontró asociaciones con ningún pesticida y el desarrollo de leucemia. Algunos incrementos en el riesgo de leucemia en menores de 5 años fueron observados, pero no se puede estimar exactamente el tipo de pesticida al que se debe el hallazgo. Por otro lado, Monge et al. encontraron riesgos mayores en hijos de padres con exposiciones ocupacionales a pesticidas. Para el grupo de pesticidas de glifosato este riesgo fue mayor en madres que en padres, pero, no reportaron un estimador específico para glifosato.

Tabla 17 Estudios en humanos sobre cáncer

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Bolognesi et al. 2009)</b> <b>Colombia</b>	Genotoxicidad	Evaluación en 4 áreas con diferentes cultivos y practicas alrededor del usode glifosato: áreas con aspersión aérea para control de cultivos ilícitos, para control de plagas, áreas con cultivos orgánicos no tratadas con glifosato y áreas con trato de otros químicos	Aire/desconocida	No dato	Promedio de celulas binucleadas con micronucleos: Santa Marta: 1,83, Boyaca: 5,64, Putumayo: 3,61 Nariño: 4,12 y Valle del Cauca: 5,75. A Los 5 días después de la aspersión hubo un aumento significativo en Valle, Putumayo y Nariño. A los 4 meses hubo una disminución significativa en Nariño, los cambios en las otras regiones no fueron significativos.	No lo explican
<b>(De Roos et al. 2005)</b> <b>Estados Unidos</b>	Incidencia de Cáncer	Exposición ocupacional por ser fumigador agrícola. Aplicación de herbicidas	Aire/desconocida	No dato/No dato	RR Ca de próstata no reportan RR sin ajustar.	Cambios en el ADN o inmunosupresión
<b>(Paz-y-Miño et al. 2007)</b> <b>Ecuador</b>	Daño del ADN	Aspersiones aéreas para control de cultivos ilícitos en un área de 3km de residencia del sujeto evaluado.	Aire/desconocida	Desconocida/3 días durante 3 meses y luego esporádica	*Sujetos expuestos a herbicida de aspersiones aéreas presentaban mayores niveles de migración de ADN en los expuestos (25,94 vs 35,50 um)	Genotoxicidad
<b>(Malagoli et al. 2016)</b> <b>Italia</b>	Leucemia	Proximidad a cultivos en Modena y Reggio Emilia. Herbicidas en cultivos	Aire/modelaron concentración en aire de de contaminantes provenientes del tráfico vehicular, benzeno y material particulado (PM10), Tambien calcularon campos magnéticos. La exposición a pesticidas no fue evaluada pero se georeferenciaron cultivos y residencias para dividir los grupos.	Desconocida/Desconocida	Todas las medidas de asociación (OR) entre densidad de cultivos y cultivos arables cruzaron el 1 con intervalos de confianza amplios. No se reportó asociación específica con glifosato.	NA

<b>(Monge et al. 2007) Costa Rica</b>	Leucemia	Padres y madres expuestos por ser agricultores. Herbicidas aplicados	Aire/desconocida	Desconocida/Desconocida	<p><b>Exposición de los padres:</b> OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas 1 año antes de la concepción 1,2 (0,8-1,7). OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas primer trimestres 1,4 (0,9-2,1). OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas segundo trimestre 1,6 (1,0-2,5).OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas tercer trimestre 1,3 (0,8-2,1). OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas primer año de vida 1,3 (0,8-1,9).</p> <p><b>Exposición de las madres:</b> OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas 1 año antes de la concepción 2,0 (0,8-5,0). OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas primer y segundo trimestres 5,3 (1,4-20). OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas tercer trimestre 2,3 (0,8-6,8). OR para leucemia ajustado por lugar de residencia de exposición a herbicidas primer año de vida 1,5 (0,6-4,1)</p>	No lo explica
---	----------	---	------------------	-------------------------	--	---------------

## 7.4. Efectos transgeneracionales

### 7.4.1. Estudios en animales

El estudio de los efectos transgeneracionales se enmarca dentro del estudio de la genética y la epigenética. La primera se refiere a la información de rasgos y características biológicas que se transmite por padres y madres en las proteínas, en las moléculas de RNA, en las mitocondrias, en el útero a través la placenta y en experiencias postnatales tempranas como a través de la leche materna (Pembrey et al., 2014). La epigenética, se refiere al estudio de los cambios heredables en la expresión de los genes que ocurre sin cambios en la secuencia del ADN como consecuencia de influencia externas. Los mecanismos de la epigenética, además, pueden asegurar que estos cambios se den de una generación de células a las siguiente (Bollati and Baccarelli, 2010).

Se ha discutido que los mecanismos por los cuales las exposiciones ambientales causan un efecto en la salud tienen que ver con factores genéticos y epigenéticos que son transmitidos transgeneracionalmente (Bollati and Baccarelli, 2010). El termino transgeneracional se refiere a la medición de un resultado en una generación con exposiciones en la madre o el padre previas a la concepción, o sus respectivos padres o ancestros (Pembrey et al., 2014).

Algunos ejemplos de los mecanismos estudiados en estos diseños son el estudio de mutaciones y daños en el ADN de las vías genéticas por las cuales se han explicado la relación entre exposición a tóxicos y efectos como el cáncer. Por su parte, mecanismos epigenéticos pueden explicar la mayor vulnerabilidad de individuos a agresiones del medioambiente y aumentar el riesgo de un efecto negativo en la salud. Algunas de estas vías o mecanismos aún no se han probado en humanos y la información proviene de estudios en animales, principalmente conducidos en ratas (Bollati and Baccarelli, 2010).

En esta revisión sistemática, solo dos estudios evaluaron efectos transgeneracionales por exposición a glifosato (Milesi et al. 2018; Kubsad et al. 2019). Milesi et al. encontraron disminución del rendimiento reproductivo de hembras descendientes directas de ratas embarazadas expuestas a un herbicida con base glifosato, mientras en la segunda generación observaron retraso en el crecimiento fetal y anomalías congénitas.

Por su parte, Kubsad et al. diseñaron un estudio que incluía a la rata gestante (F0), y tres descendencias siguientes (F1, F2 y F3). Los autores reportaron múltiples patologías en F2 y F3 cuando F0 y F1 estaban expuestas a glifosato. Dichas patologías incluyeron enfermedad de la próstata, obesidad, enfermedad renal y enfermedad ovárica. Kubsad et al. también evaluaron la metilación del ADN de las distintas generaciones, encontrando diferencias en los patrones de metilación. Estos patrones alterados de metilación, también llamados patrones epigenéticos pueden explicar cambios en inactivaciones y activaciones de genes que pueden predisponer a enfermedad.

Tanto Milesi et al. como Kubsad et al. consideraron que sus hallazgos pueden estar relacionados con alteraciones epigenéticas de las células germinales (precursoras de óvulos y espermatozoides) de los individuos expuestos, ya que este tipo de células son las que transfieren material genético a la descendencia.

Tabla 18 Efectos transgeneracionales en estudios animales

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Milesi et al. 2018)</b> Argentina	Alteración de parámetros reproductivos de F1 y fetoplacentarios de F2.	MAGNUM SUPER II (grupo Agros S.R.L, Argentina) formulación líquida soluble en agua que contiene 66.2% of glifosato sal de potasio (equivalent to 54% w/v de ácido glifosato), como ingrediente activo, coadyuvantes e ingredientes inertes	Via oral / 21mg/kg de alimentos o 2600mg/Kg de alimento/ del día 9 de gestación al día 21 posnatal.  En el organismo Grupo dosis baja: 0,039 mg/L Grupo dosis alta: 3,8mg/L	Dos grupos. Dosis baja: 3,7mg/Kg/día y dosis alta: 352mg/kg/día	La exposición perinatal a dosis bajas de GBH perjudica el rendimiento reproductivo femenino e induce retraso del crecimiento fetal y anomalías congénitas estructurales en la descendencia F2.	Disruptor endocrino
<b>(Kubsad et al. 2019)</b> Estados Unidos	Transmisión transgeneracional de patologías y mutaciones epigenéticas.	Roundup (sin mención de tipo de Roundup o concentración)	NA se dio por inyección intra abdominal.	50mg/kg/día (mitad de la dosis NOAEL)	*La incidencia de defectos testiculares (azoospermia, atresia de tubulos seminíferos y vacuolización de la región basal de tubulos seminíferos) estaba aumentada en la generación F2 pero no en la generación expuesta directamente F1 ni en la F3. *En relación a la próstata la incidencia de atrofia, hiperplasia y vacuolización fue similar en controles y expuestos de las generaciones F1 y F2, sin embargo en la generación F3 hubo un aumento en la presentación de enfermedad prostática. *La patología ovárica (quistes) fue mayor en las generaciones expuesta F2 y F3, sin diferencia entre controles y expuestos de la generación F1. *Mayor incidencia de tumores en la generación F2 (adenomas mamarios), sin diferencias en F1 y F3 con los controles. *Sin diferencias en el tamaño de las camadas o en la razón entre machos/hembras. *Retardo puberal en las generaciones F1 y F2. *Hubo alteración de la metilación de genes en las generaciones F1, F2 y F3 en las líneas expuestas a glifosato, que no fue de genes específicos sino globales del genoma.	Metilación del ADN en células germinales

## 7.5. Otros efectos

### 7.5.1. Estudios en Humanos

Cinco estudios investigaron otros efectos relacionados con la reproducción humana. Entre ellos, asma y síntomas respiratorios, déficit de atención, autismo y uno más evaluó la exposición materna del glifosato.

Los hallazgos respecto a autismo mostraron asociación no del todo concluyente, y los dos estudios que evaluaron este efecto tuvieron diseños muy distintos. Shaw et al. (2017) en un reporte de casos encontraron niveles altamente elevados de glifosato en orina (2,25 ug/g-34,4 ug/g de creatinina) en trillizos con autismo, y describieron como posibles fuentes alimentos contaminados o genéticamente modificados. Por otra parte, Von Ehrestein et al. (2019) aunque no hallaron asociación significativa entre exposición a glifosato 3 meses antes de la gestación, por proximidad a cultivos agrícolas, y autismo, observaron una relación significativa entre exposición durante el primer año de vida y la oportunidad de presentar discapacidad intelectual. Este último hallazgo, coincide con lo reportado por otro estudio, Garry et al. (2002), quienes reportaron que los descendientes de padres y madres agricultores tenían 3.6 veces mayor oportunidad de presentar déficit de atención en comparación con descendientes de parejas no agricultoras. No obstante la explicación y profundización sobre estas asociaciones precisa de estudios futuros. Por último, respecto a asma, tos o alergia, Weselak et al. (2007), no encontraron asociación significativa en relación a la exposición prenatal a glifosato con base en ser descendiente de padre y/o madre trabajando como agricultores durante el embarazo. Adicionalmente, Aris et al. (2011) no detectaron glifosato o sus metabolitos en mujeres embarazadas expuestas a alimentos modificados genéticamente para tolerar la fumigación a glifosato.

Tabla 19 Estudios en humanos sobre otros efectos

Autores, año y país	Efecto en salud evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/concentración en la matriz	Concentración / duración de la exposición	Hallazgo / medida del efecto (95% IC) / Se encontró efecto o asociación (si o no)	Posible explicación de mecanismo
<b>(Weselak et al. 2007)</b> Canadá	Asma, tos crónica o alergia	<b>Exposición de padres y madres agricultores durante embarazo.</b> Herbicida utilizado por agricultores	No es clara (Aire)/desconocida	Desconocida/Desconocida	La exposición prenatal a glifosato no se asoció con alergia, tos o asma en los niños evaluados ni en modelos no ajustados como ajustados. * OR de la exposición prenatal a glifosato y tos crónica: 0,43 (0,14-1,33). * OR de la exposición prenatal a glifosato y tos crónica ajustado por edad del niño, edad del padre y la madre, ingresos, lactancia: 0,71 (0,21-2,35). * OR de la exposición prenatal a glifosato y asma: 1,07 (0,61-1,86). * OR de la exposición prenatal a glifosato y asma ajustado por edad del niño y educación del padre: 0,82 (0,35-1,90). * OR de la exposición prenatal a glifosato y alergias: 0,49 (0,29-0,83). * OR de la exposición prenatal a glifosato y alergias ajustado por edad del niño, edad del padre y de la madre, nivel educativo del padre: 0,98 (0,46-2,1).	No aplica
<b>(Shaw 2017)</b> Estados Unidos	Autismo	Ingesta de alimentos contaminados o genéticamente modificados. Herbicida utilizado en cultivos	Alimentos/Desconocida	Desconocida/Desconocida	*Inicialmente los trillizos presentaban altos niveles de glifosato en orina (34,4ug/g de creatinina). *Después de 2 meses de dieta orgánica los niveles de glifosato en uno solo de los mellizos disminuyeron de 39,4ug/g a 2,25 ug/g. El mellizo 2 había mejorado en el retraso del lenguaje. *Los trillizos tenían alteraciones en los niveles de ácidos orgánicos sugiriendo alteración mitocondrial. *Ni los padres ni los trillizos tenían aumento en los niveles de otros tóxicos.	Posible alteración de microbiota, mitocondrias y neurotoxicidad.
<b>(von Ehrenstein et al. 2019)</b> Estados Unidos	Autismo	Proximidad a cultivos en California durante etapa prenatal. Herbicidas en cultivos, marca comercial no especificada	Aire/desconocida	Desconocida/Desconocida	* Cuando se ajusta por año de nacimiento, sexo, etnicidad, edad materna, educación materna y oxido de nitrógeno no hubo asociación entre Exposición a glifosato 3 meses antes de la gestación, durante la gestación o durante el primer año de vida con trastornos del espectro autista en general. Sin embargo la exposición a glifosato durante el primer año de vida (no durante la gestación o 3 meses pre concepción) se asociaba con un aumento del 60% de los odds de autismo con discapacidad intelectual (OR 1,60, IC 1,09 - 2,34). *Cuando se ajustó adicionalmente por otros pesticidas, la exposición durante el primer año se asoció con desordenes del espectro autista en general (OR 1,17, IC 1,04 - 1,32), mientras la asociación con espectro del espectro autista con discapacidad intelectual dejó de ser significativa (OR 1,37, IC 099 - 1,89)	No lo explica

Autores, año y país	Efecto en salud evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/concentración en la matriz	Concentración / duración de la exposición	Hallazgo / medida del efecto (95% IC) / Se encontró efecto o asociación (si o no)	Posible explicación de mecanismo
<b>(Garry et al. 2002)</b> Estados Unidos	Déficit de atención	Padres y madres expuestos por ser agricultores. Aplicación de herbicidas	Aire/desconocida	No dato/No dato	OR para categoría neurocomportamental (especialmente deficit de atención) = 3,6 (CI 1,3 - 96)	No dato
<b>(Aris and Leblanc 2011)</b> Canadá	Exposición materna y fetal de glifosato.	Alimentos modificados genéticamente. Herbicidas utilizados en los cultivos	Alimentos/Desconocida	No dato	* No se detectó glifosato ni su metabolito en sangre materna, ni fetal. * Se detectó glifosato en 2 (5%) mujeres no gestantes, 73.6±28.2 ng/ml.	NA

## 7.5.2. Estudios en animales

### Metabolismo y estrés oxidativo

En la siguiente tabla se describen hallazgos de estudios animales sobre exposición a glifosato y otros efectos en el desarrollo. Estos efectos se centraron principalmente en alteraciones del metabolismo general y estrés oxidativo en los especímenes, así como en neurocomportamiento y disfunciones metabólicas en el cerebro. Con excepción de Martinez et al. (2018), quienes usaron glifosato como reactivo solo, todos los estudios evaluaron formulas herbicidas comerciales con base glifosato.

Los estudios sobre metabolismo general y estrés oxidativo mostraron evidencia de alteraciones por exposición a glifosato, aunque el sentido y mecanismos de dichas alteraciones requieren mayor profundización en futuras investigaciones. Darucih et al. (2000) encontraron que la exposición prenatal a glifosato generaba alteraciones en la actividad de enzimas relacionadas con el ciclo de Krebs, una vía metabólica de producción de energía, y con la vía de las pentosas fosfato en la cual la glucosa se convierte en otro tipo de azúcar para servir de base estructural en moléculas complejas como los nucleótidos que se requieren para la formación de ADN.

Sin embargo, estas alteraciones variaban dependiendo del tejido. Por ejemplo, la enzima isocitrato deshidrogenasa tenía una función disminuida en el hígado de los fetos de rata, pero aumentada en el corazón y cerebro de estos. Similarmente, Bonvallot et al. (2018) también hallaron alteraciones metabólicas disruptivas del metabolismo de carbohidratos, aminoácidos y lípidos en ratas gestantes y sus fetos. Sin embargo, el glifosato suministrado se encontraba en mezcla con otros 7 pesticidas y sus efectos específicos no fueron estudiados. Upadhway et al., quienes se enfocaron más en las ratas madres que en las crías, hallaron niveles más altos de lípidos en sangre (colesterol y triglicéridos) y de transaminasas, que son marcadores de daño hepático, en las gestantes expuestas a una fórmula con base glifosato.

Por otra parte, la exposición a glifosato mostró ser un inductor de estrés oxidativo, un proceso en el cual se generan reactivos oxidantes que pueden dañar las funciones celulares. Beuret et al. (2004) encontró este efecto tanto en ratas gestantes como en sus crías, siendo más marcado en las crías (Beuret et al., 2004). Al parecer, la inmadurez del sistema antioxidante de las crías podría explicar un mayor grado de estrés oxidativo.

### Neurotoxicidad

Ocho estudios se enfocaron en alteraciones metabólicas en cerebro y/o neurotoxicidad por exposición a glifosato con hallazgos todos significantes. Catani et al. (2014 y 2017) describieron inducción de muerte celular y alteraciones en la captación de glutamato y calcio en tejido cerebral extraído de ratas expuestas pre y posnatalmente. De Souza et al.

(2017 y 2019) reportaron disminución de la secreción de hormona estimulante de la tiroides en el eje hipotálamo hipofisario, al igual que Gallegos et al. (2018) encontraron incremento de estrés oxidativo e inflamación en cerebro de ratas expuestas perinatalmente a glifosato.

En congruencia con estos hallazgos, se observaron reducciones significativas en la síntesis de neurotransmisores como serotonina y dopamina en regiones cerebrales de ratas expuestas postnatalmente durante 6 días a concentraciones medias y altas de glifosato solo (no en fórmula) (Martinez et al., 2018).

Ji et al. (2017) y Yu et al. (2018) evaluaron cambios en la expresión de microRNAs y RNAs circulares, respectivamente, encontrando alteraciones de disminución e incremento de la expresión que podrían afectar la generación y diferenciación de las neuronas en cerebro así como la síntesis de proteínas.

Los hallazgos anteriormente descritos sobre neurotoxicidad y alteraciones metabólicas cerebrales aportan evidencia preliminar sobre mecanismos que explican cambios neurocomportamentales por exposición a glifosato.

#### Neurocomportamiento/ neurodesarrollo

Con respecto a tres estudios que evaluaron alteración del neurocomportamiento y/o neurodesarrollo, todos hallaron evidencia de efectos del glifosato, aunque las variables de neurocomportamiento y el grado de afectación variaron de estudio a estudio. Joaquim et al. (2012) reportaron diferencias por sexo en disminución de la locomoción, con efecto en hembras, pero no en machos, y temblor solo en machos, tras una única dosis de herbicida endovenoso. Similarmente, Gallegos et al. (2016) describieron mayor ansiedad y reducción de actividad locomotora en ratas expuestas pre y posnatalmente a glifosato. En contraste Deschartes et al. hallaron cambios comportamentales mínimos en ratas gestantes expuestas glifosato, y solo reportaron mayor tiempo de limpieza a sus crías en aquellas expuestas. La discrepancia entre Deschartes et al., y los estudios anteriores pudiera deberse a que los Deschartes et al. usaron una dosis baja (5mg/Kg día).

#### Microbioma intestinal

Un estudio investigó el cambio en el microbioma (genoma de los microorganismos) a través del estudio de la microbiota intestinal (bacterias, virus, hongos del tracto intestinal) en ratas gestantes y sus crías expuestas oralmente a glifosato puro o como Roundup (Mao et al. 2018). Este estudio, encontró cambios significativos en la diversidad de la microbiota intestinal de las crías y no de las madres. Además, la diversidad y composición del microbioma fue diferente para los expuestos al herbicida Roundup en comparación con los expuestos al glifosato solo. Los autores sugieren que estos hallazgos podrían indicar que existe una susceptibilidad al glifosato en edades prepuberales y que posiblemente existe un efecto sinérgico en las mezclas de herbicidas que aumentarían su toxicidad. Los autores discuten como limitación del estudio, la falta de mediciones de la exposición en leche

materna, sin embargo, mencionan que usaron concentraciones de glifosato bajas que pueden ser extrapolables a las exposiciones observadas en humanos. La alteración del microbioma/microbiota, según los autores, es importante para explicar efectos en el metabolismo humano que finalmente podrían aumentar el riesgo de otras enfermedades.

Tabla 20 Otros efectos estudiados en animales

Autores	Efecto evaluado	toxico	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Daruich, Zirulnik, and Gimenez 2001) Argentina</b>	Alteración del metabolismo en gestantes y crías expuestas a herbicida.	del en crías a	Glifosato como herbicida bajo el nombre de Herbicygon, de M.F.L. La fórmula empírica es C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>5</sub> P.	Via oral : Agua 0,5 o 1% de glifosato Duración : Gestacion hasta el día 21	Glifosato 0.5% o glifosato 1%	* Las gestantes expuestas a herbicida presentaban disminución del peso corporal y del peso hígado, sin alteración del peso fetal. * LA actividad isocitrato deshidrogenasa presentaba una disminución en el hígado fetal de ratas expuestas a dosis de 1%, la actividad de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa no presentaban alteración. *Unicamente a dosis de 0.5% habia un incremento en la actividad de citrato deshidrogenasa y glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en el corazón de los fetos. Ambas dosis de glifosato disminuyeron la actividad de malonato deshidrogenasa. *Isocitrato deshidrogenasa en el cerebro aumentaba su actividad en ambos grupos, , mientras glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y malonato deshidrogenasa aumentaban la actividad unicamente con dosis de 1% * Los cambios no se presentaron con alimentación en escasa cantidad.	No lo explica
<b>(Beuret, Zirulnik, and Giménez 2005) Argentina</b>	Estrés oxidativo en gestantes y fetos	en fetos	Glifosato como herbicida bajo el nombre de Herbicygon, de M.F.L. La fórmula empírica es C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>5</sub> P.	Via oral : Agua 1% de glifosato Duración : Gestacion hasta el día 21	Glifosato 1%	*La peroxidación lipídica inducida con la ingestión de glifosato conduce a una sobrecarga de los sistemas de defensa antioxidante materno y fetal. *El glifosato disminuyo el consumo de comida, agua y la ganancia de peso de las ratas sin afectar la ganancia de peso fetal. *Hubo un incremento en lipoperoxidación en higados de ratas gestantes (0,9 vs 1,6 TMP/ g de tejido) y fetos (2,4 vs 9,8 TMP/g tejido). * Hubo un aumento de la actividad de glutation peroxidasa en hígado fetal (9,03 vs 13,28 glutation peroxidasa umol NADPH/min/g tissue)	Peso: Mal sabor del agua o anorexia inducida por el herbicida. Lipoperoxidación mayor en fetos que en madres: Inmadurez de los mecanismos protectores.

Autores	Efecto evaluado	toxico	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Bonvallot et al. 2018) Francia</b>	Cambios en metabolitos en ratas embarazadas y sus fetos despues de la exposición a una combinación de pesticidas		Glifosato (CAS 1071-83-6, Batch SZB9320XV), en mezcla con otros pesticidas	Jnmik,	12 µg/kg bw/día	Peso del hígado fue menor en ratas expuestas, así como una mayor proporción de grasa hepática. El hígado de fetos masculinos fue más pesado en los expuestos, el cerebro fue más pesado en fetos expuestos. Hubo alteración de metabolitos relacionados con metabolismo energetico, aminoácidos, glucosa y lipidos de ratas gestantes y sus fetos.	Afectación del metabolismo
<b>(Upadhyay et al. 2019) India</b>	Alteración en el peso, bioquímica materna e histopatología de la cria.		Herbicida comercial Topper 77 (Crystal Crop Protection Pvt. Ltd. India)	Via oral: No se aclara si por agua o alimentos Duración: 21 primeros días de gestación	10mg/Kg/dia	*Las ratas gestantes expuestas a herbicida presentaban una menor ganancia de peso comparada con los controles. *No hubo diferencia en los niveles sericos de glucosa durante la gestación, el colesterol total y los trigliceridos estaban aumentados en las ratas expuestas a glifosato. Tanto los niveles de bilirrubina como los niveles de proteinas sericas estaban aumentados en el grupo expuesto a glifosato. Los niveles de transaminasas estaban elevados también en los expuestos. *Las crías presentaban cambios degenerativos en los reñones y vacuolización en las capsulas. La piel presentaba engrosamiento de la epidermis.	No lo explican
<b>(Joaquim et al. 2012) Brasil</b>	Alteración del neurodesarrollo.		Roundup Transorb (Monsanto Co., St. Louis, MO; Monsanto de Brasil Ltda, São Paulo, Brasil). Esta formulación estaba compuesto de 480 g / L de GF, 648 g / L de isopropilamina sal y 594 g / L de ingredientes inertes.	Alimentación endovenosa Duración: dosis única	Exp1: 25mg/kg/dosis,50 mg/kg/dosis,100 mg/kg/dosis. Exp2: 100mg/kg/dosis	* Hubo una disminución de la frecuencia de movilidad a los 15 minutos (Todas las dosis), 30 minutos (50mg/kg) y 120 minutos (25mg/kg).. * Dosis 100mg: No efecto en motricidad gruesa aunque hubo un aumento de "hindquarter fall" fue detectado en machos y hembras, asi como temblor en los machos. *Disminución de la locomoción en hembras, sin efecto en los machos. *No diferencia en ansiedad., aunque el número de ingresos a los brazos cerrados estaba disminuido en los machos expuestos	Pocos efectos de neurotoxicidad aguda en las pruebas de comportamiento, aunque evidencia de disminución de la capacidad de exploración y un incremento en el tiempo de inmovilidad.

Autores	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Cristina E. Gallegos et al. 2016) Argentina</b>	Alteración del comportamiento de las crías.	Glifoglex (Glebar S.R.L) 48 g de sal de isopropilamina de Gly por producto de 100 cm3 (equivalente a 35.6% p / v de ácido Gly).	Vi a oral : agua 0,065 o 0,13% de glifosato Duración: día gestacional 0 hasta el destete en el día posnatal 21	100 y 200mg/Kg/día	Crías expuestas mostraron un inicio temprano del reflejo de aversión al acantilado y una apertura temprana del canal auditivo. También se observó una disminución en la actividad locomotora y en los niveles de ansiedad en los grupos expuestos Los resultados del presente estudio revelan que la exposición temprana a un herbicida a base de glifosato afecta el sistema nervioso central en la descendencia de ratas probablemente al alterar mecanismos o sistemas neurotransmisores que regulan la actividad locomotora y la ansiedad.	Estas observaciones podrían ser consecuencia de alteraciones en los sistemas neurotransmisor es GABAérgicos, dopaminérgicos y / o serotoninérgicos .
<b>(Dechartre s et al. 2019) Francia</b>	Alteración del comportamiento materno, plasticidad neuronal y la microbiota materna.	Glifosato sal isopropilamina ( Dr Ehrenstorfer GmbH, Augsburg, Germany) y Roundup® 3Plus (Roundup; glifosato isopropilamina sal equivalente; Monsanto, Creve Coeur, MO, USA)	Alimentos(dulces) Duración: día gestacional 10 hasta día postnatal 21 (34 días)	5mg/Kg/día de glifosato puro o herbicida.	* Ratas expuestas a herbicida pasaron más tiempo limpiando a las crías, no hubo otras diferencias significativas en comportamiento materno. *No diferencia en el volumen del hipocampo. *No diferencia en proliferación celular en region dorsal de giro dentado y el hilus. *Tendencia a mayor proliferación celular en región ventral del giro dentado en grupo expuesto a herbicida. *Incremento en el número de neuronas post-mitóticas (más maduras) en la capa granular dorsal. * Herbicida habia aumento de Bacteroidetes y disminución de Firmicutes.	No es claro de acuerdo a los autores
<b>(Cattani et al. 2014) Brasil</b>	Neurotoxicidad	Roundup Original® (número de homologación 00898793) que contiene glifosato 360 g / L	Via oral: Agua 1% Roundup Duración : día 5 prenatal hasta el día 15 posnatal.	70 mg/Kg /día de herbicida en las madres	Toxicidad directa: Inducción de muerte celular, aumenta la liberación de glutamato y disminución de la captación de glutamato. Exposición en vivo: Disminución de la captación de glutamato, aumento de la captación de calcio y glutamina. También incrementaba la formación de sustancias reactivas al acido barbiturico (estres oxidativo) y disminuía los niveles de glutatation reducido.	Excitotoxicidad glutamatergica y estrés oxidativo.
<b>(Cattani et al. 2017) Brasil</b>	Neurotoxicidad	Roundup Original® (número de homologación	Via oral: Agua 1% Roundup Duración : día 5 prenatal hasta el día 15 posnatal.	71 mg/Kg /día de herbicida en las madres	* Disminución de la ganancia de peso en los expuestos (hasta el día 60). *Día 60: Disminución de la captación de glutamato y aumento de la captación de calcio, sugiere excitotoxicidad por glutamato. Día	Excitotoxicidad glutamatergica, estrés oxidativo alteració del

Autores	Efecto evaluado	toxico	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
			00898793) que contiene glifosato 360 g / L			15 y 60: Disminución de la actividad colinesterasa en el hipocampo y evidencia de daño oxidativo. * Comportamiento: En el análisis del comportamiento se evidencio un comportamiento del tipo depresivo en la prueba de nado, con aumento del tiempo de inmovilidad y disminución del tiempo de escalada. No hubo diferencias en las pruebas de anhedonia (preferencia del agua con sacarosa), o en la actividad locomotora.	sistema colinergico t disfunción de astrocitos.
<b>(de Souza et al. 2017) Brasil</b>	Disrupción del eje hipotalamo hipofisiario tiroides y metaboloma.		Roundup Transorb (Monsanto Co., St. Louis, MO; Monsanto of Brazil Ltd., São Paulo, Brazil)	Vi oral: Agua Duración: Día 18 de gestación hasta día 5 postnatal	5mg/Kg/día y 50mg/kg/día	El presente estudio examinó la interrupción del eje hipotalamico de ratas macho adultas por exposición perinatal GBH, lo que resulta en una reducción niveles de TSH, la principal hormona responsable de la estimulación de La producción y lanzamiento de TH. Sin embargo, no significativo diferencia en los niveles de TH, T3 y T4 se detectó en los mismos animales	Alteración del set point de TSH en hipotalamo, sin alteración de niveles de hormonas tiroideas pero con metabolitos sugestivos de hipotiroidismo.
<b>(Ji et al., 2017) China</b>	Alteración de la expresión de microRNA en corteza prefrontal		Roundup® (Monsanto Company, St. Louis, MO, EE. UU.), Que contiene 48 g de sal de isopropilamina de glifosato por 100 cm3 de producto (equivalente a 35,6% p / v de ácido de glifosato).	Via oral: agua 0,38% glifosato Duración: día 14 prenatal al día 7 posnatal	50mg/kg/dia	* Hubo 12 miRNA cuya expresión se encontraba aumentada y 7 cuya expresión estaba disminuida en ratones expuestos perinatalmente a herbicida. *Los miRNA estaban relacionados con: desarrollo neuronal (neurogenesis, diferenciación neuronal y desarrollo del cerebro) *Las vias posiblemente implicadas eran: Ras, MAP kinasa y ciclo celular, así como Wnt y Notch.	La alteración de los miRNA podría explicar parcialmente la neurotoxicidad

Autores	Efecto evaluado	toxico	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Cristina Eugenia Gallegos et al. 2018) Argentina</b>	Estrés oxidativo y metabolismo crías		Glifoglex (Glebar S.R.L) 48 g de sal de isopropilamina de Gly por producto de 100 cm <sup>3</sup> (equivalente a 35.6% p / v de ácido Gly).	Vi a oral : agua 0,065 o 0,13% de glifosato Duración: día gestacional 0 hasta el destete en el día posnatal 22	100 y 200mg/Kg/día	La exposición materna a un Gly-BH durante el embarazo y y lactancia disminuyeron la actividad enzimática la catalasa, y aumentó la actividad de la enzima Glutation peroxidasa en los cerebros de descendencia adulta. A este respecto, es importante denotar que tanto un aumento como una disminución en la expresión o actividad de las enzimas antioxidantes son indicativos de estrés oxidativo. La actividad de la acetilcolinesterasa y de las transaminasas disminuyeron mientras la de la fosfatasa alcalina se incrementó , en corteza prefrontal, estriatum e hipocampo en las ratas expuestas. La memoria de reconocimiento de 24 horas se observó deficiente en las ratas expuestas	Estrés oxidativo y/o alteración metabólica.
<b>(Martínez et al. 2018) España</b>	Alteración de neurotransmisores.		Glifosato solo. Glifosato [N- (fosfonometil) glicina], fórmula molecular C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> NO <sub>5</sub> P CAS RN 107-83-6, pureza ≥ 98	Alimentación endovenosa Duración: 6 días	4 grupos. 35mg/Kg/día 75mg/kg/día 150mg/kg/día 800mg/kg/día	* A 35mg/Kg: No alteracion de neurotransmisores. * Dosis de 75, 150 y 800 mg/kg, redujeron los niveles de serotonina en el estriado (-20%, -36% y -49% respectivamente). *Dosis de 150 y 800 mg/kg, redujeron los niveles de serotonina en el hipocampo ( -9% y -9% respectivamente) y en la corteza prefrontal ( -29% y -32% respectivamente). *Dosis de 800 mg/kg, redujeron los niveles de serotonina en el hipotalamo( -35%) y en cerebro medio ( -22% respectivamente). *Dosis de 75, 150 y 800 mg/kg, redujeron los niveles de dopamina en la corteza prefrontal (-48%, -53% y -83% respectivamente) y en el cerebro medio (-13, -14 y -17%) *Dosis de 800 mg/kg, redujeron los niveles de dopamina en el hipotalamo (-20%), estriado (-22%) e hipocampo ( -71%) *Dosis de 75, 150 y 800 mg/kg, redujeron los niveles de norepinefrina en el estriado (-43%, -44% y -51% respectivamente) y en el cerebro medio (-21, -21 y -21%) *Dosis de 150 y 800 mg/kg, redujeron los niveles de norepinefrina en el hipocampo (-24 y -25% respectivamente). hipocampo ( -71%) *Dosis de 800mg redujeron los niveles de norepinefrina en la corteza (-12%)	Hipotesis sobre mecanismos por daño del ADN, inflamación neuronal o estrés oxidativo.

Autores	Efecto evaluado	toxico	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Matriz ambiental/Duración de la exposición	Dosis	Hallazgo / medida del efecto	Posible explicación de mecanismo
<b>(Yu et al. 2018)</b> <b>China</b>	Alteración de la expresión de RNA circular en el hipocampo de ratones expuestos perinatalmente a glifosato		Roundup® (Monsanto Company, St. Louis, MO, EE. UU.), Que contiene 48 g de sal de isopropilamina de glifosato por 100 cm <sup>3</sup> de producto (equivalente a 35,6% p / v de ácido de glifosato).	Via oral: Agua 1% Roundup Duración : día 14 prenatal hasta el día 7 posnatal.	50mg/Kg/día	* Alteración de la expresión de 663 RNA circulares, 330 aumentada y 333 disminuida. Estos estaban asociados a metabolismo de compuestos nitrogenados y de sustancias organicas. O a partes celulares, especialmente sinapsis inmune. Finalmente en terminos de función, la mayoría estaba asociada a adherencia y a la actividad tRNA metiltransferasa. *En terminos de vias metabolicas estaban asociados a síntesis y secrecion de aldosterona, esteroidogenesis ovarica, biosíntesis de hormonas esteroideas y señal de relaxina.	La alteración de los RNA circulares podría ser un mecanismo de neurotoxicidad
<b>(de Souza et al. 2019)</b> <b>Brasil</b>	Estrés oxidativo a nivel de cerebelo y corteza cerebral, así como alteración de metabolitos sericos.		Roundup Transorb (Monsanto Co., St. Louis, MO; Monsanto of Brazil Ltd., São Paulo, Brazil)	Vi oral: Agua Duración: Día 18 de gestación hasta día 5 postnatal	5mg/Kg/día y 50mg/kg/día	Hubo un aumento significativo en los niveles de expresión génica de Neuroglobin , Glutación Peroxidasa 1 , prostaglandina-endoperoxidasa sintasa 1 y Subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia , en el cerebelo al día postnatal 90 en ratas expuestas perinatalmente a 50 mg de GBH / kg / día. Además, ambos grupos expuestos a GBH mostraron un significativo disminución en la expresión de catalasa (Cat - estrés oxidativo) (49%, p = 0.003; y 31% p = 0.050, respectively) expresión, en la corteza.	Exposición perinatal lleva a la alteración de la expresión genica de genes relacionados con estrés oxidativo e inflamación.
<b>(Mao et al. 2018)</b>	Alteración de microbiota		Roundup	Agua de beber/ del día 6 gestacional al día 28 posnatal	1,75mg/kg/día Dosis de referencia para efectos crónicos (EPA)	* No hubo alteración de comportamiento de las madres o las crías, ni cambios en peso o consumo de agua o alimentos. *Gestantes: Diferencias de microbiota especialmente al día 7 posnatal entre expuestos a glifosato y a herbicida y entre expuestos a glifosato y controles. *Crias Día 31: Aumento de Prevotella y Muscipirillum y disminución de Lactobacillus y Aggregatibacter en expuestos a glifosato y herbicida. Únicamente en expuestos a glifosato hubo un aumento de Blautia y disminución de Streptococcus y Rothia. Únicamente en expuestos a herbicida hubo un incremento de Parabacteroides y Veillonela. *Crias día 57 y 131: Hubo diferencias entre los grupos pero la microbiota era diferente comparada con el día 31.	Inhibición enzimática en algunas bacterias

### 7.5.3. Estudios in vitro

La siguiente tabla describe hallazgos de modelos in vitro sobre exposición a glifosato o a sus presentaciones como herbicida y otros efectos tóxicos en el desarrollo. En esta categoría agrupada reúne 9 estudios, los efectos se concentraron principalmente en eventos de genotoxicidad y alteración del ciclo celular (Lioi et al. 1998; Marc et al. 2004; Monroy et al. 2005; Sivikova y Dianovsky 2006; Kwiatkowska et al. 2017) los cuales están altamente relacionados con el riesgo de cáncer, y en efectos tóxicos en células (Mesnage et al. 2013; Halwachs et al. 2016; Hao et al. 2019; Martinez et al. 2019).

Con excepción de Marc et al. (2004), Sivikova y Dianovsky (2006), y Mesnage et al. (2013) quienes usaron fórmulas herbicidas comerciales con base glifosato (glifosato más coadyuvantes), en la mayoría de estos estudios (n=6) se realizaron incubaciones de células con glifosato como ingrediente aparte (químico grado reactivo). No obstante, Hao et al. (2019) evaluaron no solo los efectos del glifosato sino además los efectos de ingredientes que normalmente acompañan al glifosato en formulas herbicidas.

Todos los estudios enfocados en alteración del ciclo celular y genotoxicidad (alteración del ADN) encontraron evidencia significativa del papel del glifosato en esos efectos. Se observó inhibición del ciclo celular en linfocitos (Lioi et al. 1998; Sivikova y Dianovsky 2006) y embriones de erizo expuestos a glifosato (Marc et al. 2004). Incluso dosis bajas (0.1 nM) que no alteraban el primer ciclo celular, alteraron ciclos posteriores (tercer ciclo) en los embriones. La disfunción del ciclo celular puede llevar al desarrollo de cáncer (Marc, 2004) y por tanto los efectos de dosis son sumamente relevantes. Marc et al. encontraron que la mínima dosis para provocar disfunción del ciclo celular en al menos una célula de los embriones de erizo fue de 10 uM para los herbicidas comerciales con base glifosato Amega, Cosmic, y Cargly y de 80-120 uM en las formulas Roundup Biovert o 3plus.

El daño en el material genético, ADN, por exposición a gliofsato fue reportado en células GM38 (fibroblastos primarios) y HT1080 (fibrosarcoma humano) (Monroy et al. 2005), linfocitos bovinos (Lioi et al.) y células mononucleares sanguíneas humanas (Kwiatkowska et al.), así como aberraciones cromosómicas en linfocitos bovinos estudiados por Sivikova y Dianovsky (2006). El daño en el ADN podría ser mediado por incremento del estrés oxidativo inducido por glifosato pero este mecanismo no es del todo claro (Lioi et al.).

En el caso de los estudios in vitro sobre exposición a glifosato o sus mezclas y alteración de otras funciones celulares (n=4), todos excepto uno hallaron evidencias de efecto. Mesnage et al. (2013) reportaron toxicidad en mitocondrias, las organelas encargadas de la respiración celular, con base en la disminución de la enzima mitocondrial succinato deshidrogenasa en líneas celulares hepáticas embrionarias y de placenta, y esta toxicidad fue más marcada cuando se usaron fórmulas comerciales de herbicidas con base glifosato que cuando se usó glifosato solo. Esta última observación coincide con los hallazgos de Hao

et al. (2019), quienes reportaron que los coadyuvantes presentes en las fórmulas herbicidas con base glifosato inducían citotoxicidad en líneas de células hepáticas (HepG2), pulmonares A549, y nerviosas (SH-SY5Y), mientras los efectos citotóxicos del glifosato solo, no fueron significantes.

Por su parte Martínez et al. 2019 hallaron efectos tóxicos del glifosato (no fórmula herbicida) en permeabilidad de barrera hematoencefálica. Igualmente, se hallaron cambios metabólicos en las células nerviosas con base en incremento de la captación de glucosa, pero no se observaron efectos deletéreos en la diferenciación y viabilidad de estas células.

En células de placenta, Halwach et al. (2016) no hallaron asociación significativa entre la exposición a glifosato y la inhibición del transportador placentario ABCG2, lo que indicó a los investigadores que potenciales limitaciones en la transferencia materno-fetal por exposición a glifosato no estarían relacionadas con disfunción de ese transportador.

Tabla 21 estudios in vitro sobre otros efectos

Autores (año), país	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición /dosis	Hallazgo o medida del efecto
<b>(Lioi et al. 1998)</b> <b>Italia</b>	Genotoxicidad y alteración de actividad enzimática	Glifosato solo. Glifosato [N-fosfometilglicina] (pureza 98%) Lab Service Analytica Bologna Italia	17, 85 y 170 uM / 72 horas	* Hubo un aumento significativo del porcentaje de células anormales en los linfocitos expuestos a 17 (12,7%), 85 (31,3%) y 170 uM (38,7%) de glifosato, comparados con los controles (4%).i, con una disminución del índice mitótico en expuestos. *La actividad de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa estaba aumentada en expuestos a glifosato comparada con controles sanos.
<b>(Marc, Mulner-Lorillon, and Bellé 2004)</b> <b>Francia</b>	Alteración del ciclo celular	Pesticidas que contienen sal de glifosato de isopropilamina provenían de fuentes comerciales: Amega (360 g / l de glifosato) de CFPI Nufarm, Cargly (360 g / l de glifosato) de Cardel, Cósmico (glifosato 360 g / l) de Calliope, Roundup 3plus (170 g / l de glifosato) y Roundup Biovert (360 g / l de glifosate) de Monsanto.	Entre 0,1 y 30mM Duración: No especificada	*En los huevos expuestos a glifosato presentaban alteración en el ciclo celular, el efecto era dosis dependiente. No hubo evidencia de necrosis o figuras apoptotica. Aunque a dosis bajas 0,1mM no hubo alteración del primer cico celular, sin embargo con el paso del tiempo hubo un retraso en el tercer ciclo celular comparado con los controles no expuestos.
<b>(Monroy et al. 2005)</b> <b>Colombia</b>	Daño genético y reparación	Glifosato solo. Grado técnico (Sigma Chemical Co., CAS 1071836).	Experimentos de toxicidad crónica: Para las células HT1080: 0,6 a 3,3 mM y para las celulas GM38 entre 0,9 y 8,5 mM. Estudios toxicidad aguda: las dos líneas se expusieron a una concentración de 4,0 y 6,5mM.	*Correlación negativa entre la concentración de glifosato y viabilidad celular (r=-0,906) entre 5,2 y 8,5 mM en las células GM38. *Correlación negativa entre la concentración de glifosato y viabilidad celular (r=-0,994) entre 0,6 y 3,3 mM en las células HT1080 . *En ambas líneas celulares se evidencia daño al ADN en concentraciones altas de glifosato después de 4 horas de exposición.
<b>(Siviková and Dianovský 2006)</b> <b>Eslovaquia</b>	Genotoxicidad	Herbicida comercial. sal de isopropilamina de N-fosfometilglicina (1/4 glifosato, 62%) y 38% de ingredientes inertes (composición no especificada, Monsanto Europe S. A., Bélgica).	28, 56, 140, 280, 560 y 1120 uM/L // 24 o 48 horas	*Inhibición de la progresión del ciclo celular * Dosis de 560 y 1120 uM/L produjeron una disminución significativa de la actividad mitótica de los linfocitos comparada con los controles (>2% en controles y <1% en expuestos) y un aumento en las aberraciones cromosómicas solo a dosis de 1120. *A partir de dosis de 56uM se observó un incremento en el intercambio de cromatidas hermanas, siendo mayor a dosis de 1120 uM.

Autores (año), país	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición /dosis	Hallazgo o medida del efecto
<b>(Kwiatkowska et al. 2017)</b> <b>Polonia</b>	Viabilidad celular, daño de ADN y alteración de metilación del ADN.	Glifosato solo. Glifosato [N-fosfonometilglicina] (pureza 95%) Sigma-Aldrich, EE. UU.	Viabilidad: Se usaron concentraciones de glifosato entre 0,25 y 10mM. Para los estudios de epigenetica se usaron concentraciones de glifosato de 0,25 y 0,5mM Duración: 24 horas	* La exposición a glifosato incremento el daño de ADN después de 24 horas de exposición a partir de 0,5mM de concentración, sin embargo la reparación del daño fue sustancial después de 2 horas. * Daño a 0,5mM (5,61% vs 2,93% después de 2h), 10.51% (0 min) vs 5.07% (120 min) a 5 mM, 14.91% (0 min) vs 7.76% (120 min) a 7.5 mM y 27.49% (0 min) vs 11.05% (120 min) a 10 mM. * Globalmente los niveles de metilación estaban disminuidos, sin embargo la metilación de p53 estaba aumentada.
<b>(Halwachs et al. 2016)</b> <b>Alemania</b>	Inhibición de rbAGCG2	Glifosato solo. Glifosato Sigma-Aldrich (Deisenhofen, Germany) en grado analítico	6 y 60 uM/ Duración: Corto plazo pero no se describe	* No inhibición del transportador ABCG2, sugiriendo que la limitada transferencia materno fetal de glifosato observada en otros estudios no esta relacionada con la inhibición del transportador-
<b>(Mesnage, Bernay, and Séralini 2013)</b> <b>Francia</b>	Alteración de larespiración mitocondrial	Glifosato solo y herbicidas con base glifosato. Glifosato (N-fosfonometilglicina, G, CAS: 1071-83-6) de Sigma – Aldrich. Genamin T200 (60–80% de POE-15, homologación 8500170), Glifogán (39–43% de G, 13–18% de POE-15, homologación 9100537), Grand Travaux (400 g / L de G, R GT, homologación 8800425), Roundup Grand Travaux plus (450 g / L de G, 90 g / L de eteralquilamina etoxilada (EtO-EA), R GT +, homologa-2020448), Roundup Ultra (41.5% de G, 16% de tensioactivo, homologación 9700259), Roundup Bioforce (360 g / L de G, homologación 9800036), Roundup 3plus (170 g / L de G, 8% de homologación de surfactante 9300241), Topglypho 360 (360 g / L de G, homologation 2000254). POE-15 (CAS: 61791-26-2) se adquirió de ChemService (West Chester, PA, EE. UU.).	Entre 0,1 y 10000 partes por millón de glifosato, herbicidas (comerciales) o adyuvantes (tallowamine) y Genamina	* Todos los compuestos fueron tóxicos, alterando la actividad de la enzima succinato deshidrogenasa en las tres líneas celulares después de 24 horas de exposición. La línea celular JEG3 (placenta) fue más sensible al tratamiento comparada con las otras líneas. Loscompuestos más toxicos fueron el adyuvante tallowamine (POE-15, dosis LC50 1 a 2 ppm) y Genamin, que fueron 100 veces más tóxicos que los herbicidas con adyuvantes, que a su vez eran 100 veces más tóxicos que el glifosato puro y otras formulaciones con mayor pureza de glifosato.

Autores (año), país	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición /dosis	Hallazgo o medida del efecto
<b>(Hao et al. 2019) China</b>	Citotoxicidad de los coadyuvantes (POEA) en tres tipos de células	Glifosato solo y sus ingredientes de formula herbicida por aparte. Sal de isopropilamina de glifosato (GP, 95% puro)de Hanfu Biochemical Pharmaceuatical co., Ltd (Weihai, China.	La exposición duro 24 horas/ concentraciones diferentes para Coadyuvante 4130: Se usó una amina de sebo polietoxilada a concentración de glifosato de 2.37, 3.55, 5.33, 8 y 12 ug / mL a tres líneas celulares Coadyuvante A-178: Polioxietilen lauril éter y Polioxipropileno octilo a concentración de glifosato de 2.37, 3.55, 5.33, 8 y 12 ug / mL a tres líneas celulares *Coadyuvante 3780: Se usó sebo-amina etoxilada a concentraciones de 10.67, 16, 24, 36 y 54 ug / ml en la linea hep2G y de 7.11, 10.67, 16, 24 y 36 ug / mL con las lineas celulares A549 y SHSY5Y *Mezcla GP3 a las concentraciones GP de 10,67, 16, 24, 36 y 54 lg / ml a tres líneas celulares; *Mezcla GP4 a las concentraciones de GP de 10.67, 16, 24, 36 y 54 lg / ml a células HepG2 y A549, y las concentraciones de 5,33, 10,67, 16, 24 y 36 lg / ml a células SH-SY5Y; *Mezcla de GPA a las concentraciones de GP de 19.75, 29.63, 44,45, 66,67 y 100 lg / ml a células HepG2 y SH-SY5Y, y las concentraciones de 29.63, 44.45, 66.67, 100 y 150 lg / ml a célula A549; *GP solo en las concentraciones de 488.28, 781.25, 1250, 2000 y 3200 lg / mL a HepG2 células, y las concentraciones de 200, 400, 800, 1600 y 3200 lg / mL a células SH-SY5Y y A549.	Citotoxicidad del glifosato por los coadyuvantes. Toxicidad hepática: 4130 (inhibe la viabilidad de HepG2, especialmente a dosis de 12ug/mL con inhibición del 80%. 3780 a dosis de 12ug/ml produce inhibición de 77,21%. A178 produjo una inhibición de 24ug/ml. Glifosato a concentraciones de 3200ug/ml produce inhibición de solo el 40%. Toxicidad pulmonar: 4130 y 3780 (inhiben la viabilidad de células A549, especialmente a dosis de 12ug/mL con inhibición del 90%. A178 produjo una inhibición de 80% a concentraciones de 24ug/ml. Glifosato a concentraciones de 3200ug/ml produce inhibición de solo el 44%. Toxicidad neurológica: 4130 y 3780 (inhiben la viabilidad de células SH-SY5Y, especialmente a dosis de 12ug/mL con inhibición de más del 90%. A178 produjo una inhibición de más del 90% a concentraciones de 364ug/ml. Glifosato a concentraciones de 3200ug/ml produce inhibición de solo el 95%.
<b>(Martinez and Al-Ahmad 2019) Estados Unidos</b>	Alteración de permeabilidad celular y viabilidad,	Glifosato solo. Glifosato (GPH, solución EPA 547 1000 µg / ml)	entre 10-1000uM /24 horas. Entre 10 y 1000 uM	* En las celulas microvasculares del cerebro (BMEC) no hubo ningún efecto en la viabilidad después de 24 horas de exposición. La exposición a las menores dosis de glifosato producía un aumento en a la permeabilidad, a dosis mayores la permeabilidad aumentaba volviendo al nivel de los controles. Con respecto a la permeabilidad paracelular, esta aumentaba a dosis de 10 uM de glifosato. *A mayor dosis de glifosato se evidencio una disminución de claudina 5, pero no en ocludina.

Autores (año), país	Efecto toxico evaluado	Fuente (Glifosato o sus mezclas)	Concentración / duración de la exposición /dosis	Hallazgo o medida del efecto
				<p>*Glifosato atraviesa la barrera hematoencefalica y altera la expresión de GLUT1 en celulas BMEC y en neuronas la expresión de BIII tubulina, sugiriendo una alteración de la unidad neurovascular.</p> <p>*Sin embargo dosis de glifosato aunque afectaron el metabolismo de las neuronas, estos cambios no reflejaron un detrimento en la neurogenesis o viabilidad neuronal.</p>

## 8. Discusión

En este documento se presentan los resultados de una revisión sistemática de estudios científicos publicados sobre exposición al glifosato y su asociación con efectos en la salud reproductiva de los humanos y animales, y de estudios de laboratorio con modelos *in vitro*. En estos dos últimos tipos de estudios, en animales e *in vitro*, el reporte de evidencia de un impacto negativo en la salud reproductiva fue consistente y manifiesto. Particularmente, los estudios en animales mostraron efectos tóxicos incluso con concentraciones bajas de glifosato (2mg/Kg cada 48 horas, 10 mg/Kg día), y además evidenciaron que a mayores concentraciones de exposición los efectos eran más severos, lo que sugiere un efecto dosis-respuesta. En contraste, aunque algunos estudios en humanos muestran efectos en la salud otros tienen hallazgos contrapuestos. Es importante aclarar que mientras la mayoría de los estudios en humanos evaluaron la ocurrencia de eventos perinatales o de cáncer relacionado con salud reproductiva, los estudios en animales e *in vitro* evaluaron en su mayoría efectos relacionados con fertilidad.

En los estudios en animales la mayoría referenciaba el uso de herbicidas comerciales basados en glifosato, principalmente Roundup; sin embargo, unos pocos estudios en animales usaron glifosato solo. Tanto los estudios con herbicida comercial como los que usaron glifosato reportaron asociación con eventos en salud reproductiva. Esta observación apoyaría la hipótesis de que los efectos tóxicos están relacionados principalmente con el glifosato más que con los coadyuvantes en las formas comerciales, aunque en la literatura se han reportado efectos tóxicos de los coadyuvantes.

En el caso de los estudios en humanos la marca del herbicida basado en glifosato no fue reportada y este compuesto era mencionado de forma genérica, dado que se trató de evaluaciones con base en cuestionarios y/o geocodificación de sujetos en zonas agrícolas. Los tres estudios sobre aspersión aérea para control de plantas fuente de narcóticos, dos en Colombia y uno en Ecuador, tampoco mencionaban la marca comercial de los herbicidas.

Una de las limitaciones observadas en la mayoría de estudios en humanos fue la no verificación de la exposición a glifosato, en términos de medición de niveles de glifosato o sus metabolitos en las poblaciones evaluadas. Igualmente, salvo el estudio por Parvez y Col. (2018), ningún estudio en humanos determinó la exposición ambiental midiendo niveles en agua, alimentos o aire. Por el contrario, los estudios en animales e *in vitro* no tienen esta limitación ya que, al ser diseños experimentales, parten de concentraciones establecidas de glifosato en el protocolo del estudio y por tanto la exposición está controlada. No obstante, los niveles de glifosato en los especímenes animales solo fueron medidos en un estudio. Quizás dicha diferencia en el control de la exposición sustentaría el hallazgo marcado de asociación entre glifosato y eventos en salud reproductiva en estudios animales e *in vitro*, y las discrepancias en asociación en estudios en humanos.

La tabla 22 resume los hallazgos de la síntesis de estudios de acuerdo a si reporto efecto o no de acuerdo a categorías agrupadas de efecto en salud y discriminado para cada una por el modelo utilizado (humano, animal o in vitro). Es importante tener en cuenta que con base en esta tabla el número de estudios mencionados no corresponde con el total de 79 de estudios incluidos en la revisión sistemática, dado que algunos estudios evaluaron más de un tipo de efecto o más de una variable dentro del mismo tipo de efecto.

Al agrupar todos los tipos de efecto y modelos de estudio se observa una marcada tendencia de hallazgo de efecto nocivo del glifosato en la salud reproductiva. Si se observa rápidamente, esta tabla indica que la tendencia es principalmente explicada por los resultados de estudios en modelos animal e in vitro. Los estudios en humanos, en cualquier categoría, tienden a mostrar tanto hallazgos de efecto como de no efecto del glifosato. En fertilidad, exceptuando un solo estudio, todos los estudios en animales e in vitro muestran efecto nocivo del glifosato en los marcadores de fertilidad evaluados, que principalmente consistieron en niveles hormonales, normalidad histológica de tejido reproductivo, y espermatogénesis. Los efectos respecto a aborto, efectos perinatales, defectos congénitos y cáncer fueron casi totalmente evaluados en modelo humano, salvo 2 estudios en animales respecto a defectos congénitos que hallaron efecto negativo del glifosato con base en retardo en osificación. En los estudios en humanos sobre aborto y efectos perinatales se observa hallazgo de efecto nocivo de glifosato en 4 estudios comparado con 2 estudios que no encontraron efectos negativos del herbicida, mientras en defectos congénitos y variables relacionadas con cáncer el número de estudios con hallazgos de efecto y no efecto es igual, uno y uno en cada tipo de efecto.

Este mismo patrón inconcluyente en modelo humano es visible en los estudios sobre desarrollo neurológico bajo la categoría de otros, con 2 estudios que reportan asociación con déficit intelectual y de atención y otros dos en los que no se encontró asociación con autismo. En contraste, y como se observó para efectos anteriores, los estudios en animales mostraron efectos en términos de neurotoxicidad, alteración de neurotransmisores y neurodesarrollo.

Por otra parte, los dos únicos estudios sobre efectos transgeneracionales fueron llevados a cabo en animales, y ambos reportaron efectos de nocivos de glifosato en segundas generaciones que afectaba el rendimiento reproductivo, crecimiento fetal y se observó aparición de patologías relacionadas con fertilidad y obesidad en la adultez.

Tabla 22. Resumen de hallazgos

Tipo de efecto	Estudio	Si encontró efecto	No encontró efecto
Fertilidad	Humanos	1 (hipotiroidismo)	1 (tiempo a embarazo)*
	Animales	22(hormonas, proteínas de señalización-implantación, histomorfología del ovario,	1 (niveles de testosterona, andrógenos, proteínas de

Tipo de efecto	Estudio	Si encontró efecto	No encontró efecto
		comportamientos sexuales-testosterona)	señalización ni histomorfología)
	In vitro	5 (espermatogénesis, muerte celular)	No aplica
<b>Aborto</b>	Humanos	2(aumento riesgo de aborto espontáneo tardío, aumento en riesgo por cada aumento de un punto en fumigación aérea*)	1 (riesgo de aborto espontaneo en zona de residencia-10 años)
<b>Efectos perinatales</b>	Humanos	2 (nacimiento pre término por exposiciones en primer y segundo trimestre, correlación entre duración gestación y exposición en orina)	1(nacimiento pre término ni tamaño pequeño para la edad gestacional pero reporte no dado pro a madre-10 años) 1(no correlación entre concentración en orina y circunferencia cabeza o peso al nacer <sup>β</sup> )
<b>Defectos congénitos</b>	Humanos	1 (varias malformaciones: cardiaca, gástrica genitourinario -hipospadias-, extremidades inferiores)	1 (hipospadias pero falta detalle en exposición y severidad) 1(extremidades superiores, corazón izquierdo hipoplásico <sup>β</sup> , anomalías nasales)
	Animales	2 (retardo osificación cráneo, huesos del esternón, extremidades –no patrón relacionado con dosis-, estructuras primera fase embrionaria relacionadas con desarrollo cerebral y formación cráneo)	No aplica
<b>Cáncer</b>	Humanos	1 (Daño ADN-aspersiones frontera Colombia-Ecuador) 1(aumento de riesgo de autismo en hijos de padres con exposiciones ocupacionales e el grupo de pesticidas que incluían glifosato, no discriminado)	1 (genotoxicidad y citotoxicidad pero falta detalle en la caracterización de la exposición, caña) 1 (cáncer de próstata) 1(leucemia, exposición área de residencia)
<b>Transgeneracionales</b>	Animales	1 (1ª generación con disminución rendimiento reproductivo, 2ª generación retraso crecimiento fetal, congénitos)	No aplica

Tipo de efecto	Estudio	Si encontró efecto	No encontró efecto
		1 (múltiples patologías fertilidad extrapolable a la masculina, femenina, obesidad, alteraciones que afectan al adulto)	
<b>Otros</b>	Humanos	2 (discapacidad intelectual <sup>β</sup> , déficit atención)	2 (autismo) 1(no síntomas respiratorios, tos alergia)
	Animales	4 (alteración de enzimas del ciclo de krebs, niveles de lípidos, colesterol, triglicéridos, estrés oxidativo)	No aplica
		8 (neurotoxicidad: estrés oxidativo, neurotransmisor glutamato, hormonas, cambios en RNA que afectan diferenciación de neuronas y síntesis de proteínas)	No aplica
		3 (neurodesarrollo: temblor locomoción)	1 (cambios mínimos comportamiento con crías, ansiedad)
		1 (diferencias microbioma en crías de ratas expuestas)	
	In vitro	8 (ciclo celular, genotoxicidad, barrera hematoencefalica)	1 (células de placenta expuestas e inhibición de un transportador placentario que tiene que ver con la protección fetal)

Todos los efectos hasta aquí descritos, se fundamentan en el marco conceptual de la toxicología y la biomedicina, y en ese sentido se sitúan en el estudio de relaciones físicoquímicas entre un contaminante y un individuo (i.e.; mujer, hombre, feto, niño). No obstante, podrían comprenderse de una manera más integral, en un marco más amplio de relaciones entre la sociedad y la naturaleza. En otras palabras, lo anteriormente discutido puede analizarse dentro de relaciones más complejas de socio-ecosistemas y no solamente desde la base material de los ecosistemas. Evidentemente, las sociedades y los ecosistemas están en relación constante y bidireccional y los estudios científicos analizados muestran una parte de estas relaciones que es necesario contextualizar para una mejor comprensión y un más integral aporte a la toma de decisiones.

Para empezar, es importante reconocer que existe un gran debate científico alrededor del glifosato y sus efectos en el ambiente y en la salud, y que este debate no está exento de diferencias en intereses, posiciones éticas y ontológicas sobre la relación sociedad

naturaleza. Dicho de otra manera, este debate pone en discusión diferencias en la forma como se da valor a la naturaleza y a la vida que se ven reflejadas en qué y como se investiga. Un análisis de la métrica de las publicaciones entre 1974 y 2016 muestra como ha habido un incremento sostenido en las publicaciones sobre este herbicida (Sosa et al. 2019). De acuerdo a Sosa y col. la compañía Monsanto lideró la mayoría de los estudios realizados en los primeros 30 años, y solo adquirió importancia en estudios realizados por universidades y otros grupos de investigación independientes en Latinoamérica después del año 2000. No obstante, falta más evidencia, pues los estudios de toxicidad solo empezaron a verse publicados después de 2011.

Estos imbalances se reflejan también en una falta de estudios que analicen aspectos socioculturales y ecológicos. En ese sentido, la toma de decisiones no puede basarse exclusivamente en criterios únicos de tipo toxicológico, por ejemplo, si no en una comprensión más integral que incorpore los potenciales efectos en otras dimensiones de los socioecosistemas. Un diagrama con un marco conceptual más amplio se muestra en la Ilustración 8. En ésta, los efectos por exposición humana a agua y suelos contaminados nos dan evidencia de los daños en la salud por los efectos genéticos y citotóxicos, como los incluidos en esta revisión sistemática: abortos, BPN, defectos congénitos y cáncer, entre otros. Otras afectaciones mediadas por la pérdida de cultivos o la afectación a los ecosistemas deberían también considerarse, puesto que potencialmente afectan la salud mental y la nutrición, y facilitan la transmisión de enfermedades transmitidas por vectores con aumento en la presión y en los costos en los sistemas de salud. De otra parte podrían también considerarse otras dimensiones y sus impactos como las relacionadas con los conflictos ambientales y con la expansión de monocultivos como el de la caña con sus efectos en el bienestar de las poblaciones.



Ilustración 8. Marco conceptual integral sobre los efectos potenciales del glifosato en la salud y el bienestar de los socioecosistemas

Dentro de este marco conceptual ampliado, proponemos entender los alcances de esta revisión sistemática sobre los efectos del glifosato en la salud reproductiva, abogando por un proceso deliberativo que considere la evidencia aquí analizada. Esta evidencia debería entonces ser integrada con otras dimensiones de evaluación, haciendo uso de una aproximación transdisciplinaria en la que entren en consideración múltiples criterios, y teniendo presente las bases éticas del principio de precaución.

## **8.1. Debilidades y Fortalezas**

Entre las debilidades de esta revisión sistemática está el hecho de que no se incluyeron estudios en peces como el zebra fish y microorganismos como *C. Elegans* que se han documentado que podrían extrapolarse a la salud reproductiva humana. Lo anterior se debió a que el volumen de artículos científicos con estos especímenes era muy alto lo que superaba la capacidad técnica del equipo de trabajo y la viabilidad de la revisión.

Por otra parte, se creó un instrumento para evaluación de la calidad en estudios in vitro debido a que no existe un consenso claro sobre instrumento para este tipo de estudios, lo que puede considerarse como una fortaleza. Sin embargo, este instrumento no tuvo un proceso de validación en la presente revisión y se usó como herramienta para hacer una aproximación cualitativa de los diseños de estudios in vitro.

Con respecto a fortalezas de la revisión, el hecho de cubrir tres tipos de modelos de estudio (humanos, animales e in vitro) es una de ellas. El contraste de estos diferentes estudios enriquece la discusión alrededor del efecto tóxico del glifosato a partir de la comparación de las características y hallazgos en cada tipo de modelo. Otro factor que vemos como fortaleza es la no inclusión de estudios patrocinados por la industria de herbicidas, que, si bien pueden representar un considerable cuerpo de literatura, sus hallazgos podrían ser susceptibles de conflicto de interés.

## **8.2. Perspectivas y recomendaciones**

Futuros estudios en humanos deben establecer la exposición ambiental y los niveles de exposición en los sujetos para establecer gradientes de exposición en relación a severidad de efectos tóxicos. Igualmente, los estudios en humanos deben tratar en lo posible de documentar o aproximar la posible marca comercial del herbicida para poder comparar componentes de las fórmulas en relación a su efecto tóxico. Con respecto a futuras revisiones sistemáticas estas podrían optar por enfocarse en peces y *C. Elegans* dado el gran número de estudios existentes en literatura que complementarían la información contemplada en esta revisión sistemática, cuyo modelo animal más prevalente fue el murino dadas las conocidas semejanzas fisiológicas con humanos.

## 9. Conclusiones

Esta revisión sistemática fue diseñada para recopilar la evidencia mundial sobre la relación entre el glifosato y la salud reproductiva humana para contribuir a la toma de decisiones en cuanto al control y regulación del uso del glifosato con fines agrícolas y/o de control de cultivos ilícitos en el caso colombiano. En este sentido, la investigación se orientó a conocer las posibles alteraciones fisiopatológicas de la salud reproductiva del hombre y de la mujer en cualquier etapa de la vida como consecuencia de exposiciones directas o indirectas al glifosato. Lo anterior, implicó incluir también estudios en animales e in vitro, que pudieran aportar a la evidencia desde la fisiología de mecanismos afectados por el glifosato que fueran extrapolables a la salud reproductiva humana.

En poblaciones humanas, casi la mitad de los estudios reportaron algún efecto en la salud reproductiva. Estos efectos variaron entre efectos en la fertilidad, en la frecuencia de abortos espontáneos, nacimiento pre término, duración de la gestación, varios tipos de malformaciones, daño al ADN, déficit de atención y discapacidad intelectual. Sin embargo, los estudios fueron heterogéneos respecto a su calidad y control de sesgos. Por ejemplo, la mayoría de estos estudios no presentaban mediciones de la exposición en matrices ambientales o en los sujetos evaluados y algunos no incluían otras variables que pudieran estar influenciando el resultado observado. El tema de la medición de la exposición fue discutido ampliamente por los mismos autores como una limitación importante. En parte, la posibilidad de realizar una caracterización detallada de ésta se ve limitada por la falta de recursos y por la poca probabilidad de acceso a datos detallados. Sin embargo, en varios estudios aplicaron metodologías novedosas que incluían georreferenciación de casos, de cultivos y construcción de indicadores que dieran cuenta indirecta del estado de exposición de las poblaciones, lo que hacía más robustas sus conclusiones.

Por el contrario, en animales y en estudios in vitro, casi la totalidad de los estudios encontró algún efecto extrapolable a la salud reproductiva humana. Estos efectos se refirieron a alteraciones hormonales, daño de órganos reproductivos y otras alteraciones en mecanismos biológicos que causan alteraciones de la fertilidad. También, a malformaciones congénitas relacionadas con alteraciones de la osificación y con la alteración de estructuras fundamentales en la primera etapa embrionaria, alteración de vías metabólicas, daños celulares y alteraciones neuroportamentales y del neurodesarrollo. Por la naturaleza de los experimentos, la calidad y el control de sesgos de estos es estrechamente vigilado. Lo anterior, permite reconocer con detalle las exposiciones evaluadas e incluso conocer los

motivos para usar determinada concentración basados en estimaciones hechas para la salud humana, lo que fortalece el aporte a la salud pública derivado de estos estudios.

Una de las preguntas de investigación de esta revisión sistemática estuvo enfocada a la posibilidad de efectos transgeneracionales por la exposición al glifosato. En esta revisión se incluyeron dos estudios con este tipo de diseño. Ambos encontraron efectos en la segunda o tercera generación. En particular, un estudio logró demostrar y discutir ampliamente que la exposición directa en el animal gestante y por ende en su cría, a pesar de no tener efectos directos en ellos mismos, si generaba alteraciones importantes en útero, ovario, procesos de espermatogénesis, próstata e incluso obesidad en las siguientes generaciones. Estos hallazgos contribuyen a la reflexión en cuanto al riesgo beneficio de usar el herbicida frente los efectos en la salud que podrían estar ocultos a las técnicas actuales de investigación en humanos.

Por último, esta revisión sistemática fue complementada con una descripción del panorama de investigación en Colombia sobre el glifosato y efectos en la salud reproductiva humana. Se encontró que casi ningún grupo de investigación ha suscrito investigaciones en el tema y los pocos estudios que se conducen actualmente o que se han conducido, salvo los incluidos en la revisión sistemática, no han sido necesariamente enfocados con la salud reproductiva. Dentro del contexto de un proceso de paz, el aporte desde la academia es clave para enriquecer la discusión y la toma de decisiones. Con esta revisión sistemática se puede inferir brechas del conocimiento que permita a los investigadores enfocar sus futuras preguntas de investigación.

## **10. Investigación sobre glifosato en Colombia**

Para realizar el inventario de la investigación sobre glifosato en Colombia se revisaron los repositorios digitales de 33 instituciones y la información registrada en Gruplac de los grupos de investigación que reportaron productos de investigación referentes al glifosato.

Para la selección de las universidades se tuvo en cuenta aquellas registradas en el ranking de Scimago, que clasifica a las instituciones académicas y de investigación usando un indicador compuesto por tres factores: Investigación, innovación y relación con la sociedad. Para Colombia aparecen 33 instituciones registradas en este ranking. Se accedió a los repositorios de las 33 instituciones y se realizó una búsqueda de la palabra “glifosato”, limitando la búsqueda a trabajos de investigación (tesis, disertaciones).

Para el inventario de los grupos de investigación se realizó una búsqueda sencilla en Google usando las palabras gruplac + glifosato. En total se encontraron 18 grupos de investigación que reportan productos de investigación relacionados con el glifosato.

### **10.1. Inventario de instituciones**

De los 33 repositorios revisados 16 registraron trabajos de investigación (tesis, disertaciones) alrededor del tema de glifosato. En total se encontraron 56 documentos que se clasificaron por nivel educativo (pregrado, especialización, maestría, doctorado) y por área de conocimiento (figura xx).

Las universidades que reportaron mayor cantidad de trabajos de investigación fueron: Universidad de Antioquia (9), Universidad del Rosario (8), Universidad de los Andes (7) y Universidad Nacional de Colombia (6).

## 10.2. Resultados

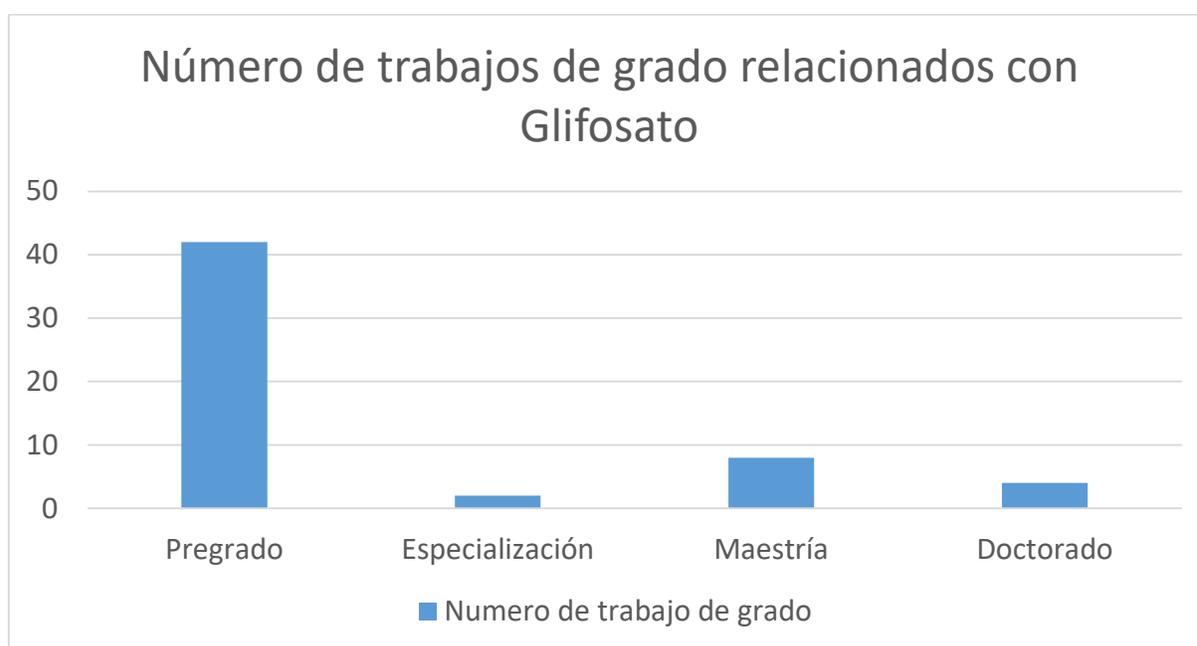


Ilustración 9. Trabajos de grado por nivel de estudios

Cuando clasificamos los trabajos de investigación realizados por área de conocimiento encontramos que las áreas de Ciencias Sociales y Humanidades y la de Matemáticas y Ciencias naturales (14 trabajos cada una) son las que mayor representatividad tienen entre todas las áreas.

Tabla 23. Trabajos de grado por área de conocimiento

Área	Número de trabajos de investigación	%
Agronomía, veterinaria y afines	12	21.4
Ciencias sociales y humanidades	13	23.2

Economía, administración, contaduría y afines	1	1.8
Ingeniería, arquitectura, urbanismo y afines	5	8.9
Matemáticas y ciencias naturales	14	25
Ciencias de la salud	11	19.7
Total	56	

A continuación se resumen los trabajos de grado del área de Ciencias de la salud. En este listado se incluyen algunos trabajos de grado que pertenecen a programas de áreas diferentes al de ciencia de la salud, pero que, claramente, tienen resultados de interés en esta área. Más adelante se hace un resumen de los trabajos en otras áreas:

**Caro Gutiérrez, Haydi Magali, and Andrés Ignacio Vecino Ortiz. 2019. “Efecto de la aspersión de glifosato en la mortalidad por cáncer en la población rural colombiana.” Tesis de maestría - Maestría en Economía de la Salud - Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas, Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.**

Este trabajo de grado de la Maestría en Economía de la Salud de la Universidad Javeriana usó datos de mortalidad específica por cáncer de individuos residentes de áreas rurales recolectada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística, y además información de cultivos y erradicación por medio de aspersión aérea obtenida de la Oficina contra Droga y Delito de las Naciones Unidas. Mediante un diseño ecológico evaluó los efectos de la aspersión de glifosato en la mortalidad específica por cáncer a nivel departamental. El estudio no encontró efectos significativos de la aspersión de glifosato en la mortalidad por cáncer en áreas rurales de Colombia.

**Ortiz Cuarán, Sandra Liliana, and Helena Groot de Restrepo. 2006. “Citotoxicidad aguda en células expuestas in vitro a una formulación comercial de glifosato.” Tesis (Biólogo). Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes.**

El estudio tuvo por objetivo evaluar la citotoxicidad aguda de la formulación Ropundup en células de hámster chino. Se realizaron ensayos de citotoxicidad aguda exponiendo a las células a diferentes concentraciones de Roundup y se determinó el porcentaje de viabilidad celular. El estudio demostró que el herbicida Roundup es citotóxico in vitro en un rango de 0.01mM a 0.4 mM en células de hámster chino.

**Ortiz Cuarán, Sandra Liliana., and Helena. Groot De Restrepo. 2008. “Evaluación del riesgo genético in vitro de la exposición al herbicida Roundup en células cho-k1 y linfocitos humanos.” Tesis (Biólogo). Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes. WorldCat.org. <http://biblioteca.uniandes.edu.co/acepto282.php?id=1143>.**

Maestría en Ciencias Biológicas-Universidad de los Andes-2008. El objetivo del estudio fue determinar el potencial citotóxico y genotípico del herbicida Roundup en células CHO-K1 y

linfocitos humanos. Para determinar el potencial genotóxico se usó la técnica de ensayo del cometa y se realizaron ensayos de toxicidad aguda. Se concluyó que el herbicida comercial Roundup induce una reducción de la viabilidad celular y daño en el ADN de las células de hámster chino y en los linfocitos humanos.

**Cortés Lara, Andrea Carolina, and Helena Groot de Restrepo. 2005. "Inducción de la ciclooxigenasa 2 en células expuestas a glifosato y luz ultravioleta C." Tesis (Magíster en Ciencias Biológicas) Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes**

Este Trabajo de Investigación de la Maestría en Ciencias biológicas de la Universidad de los Andes (2005) buscó evaluar el efecto del glifosato y la radiación ultravioleta C en la expresión del gen de la enzima ciclooxigenasa 2 en células humanas expuestas a dichos agentes. Se determinó la viabilidad celular de los linfocitos expuestos a 4 horas de diferentes dosis de glifosato y los niveles de expresión del gen de la ciclooxigenasa 2. Los resultados evidenciaron una correlación (a mayor dosis menor viabilidad celular) entre la dosis de glifosato y la viabilidad celular. En cuanto a la expresión del gen ciclooxigenasa 2 no se encontraron diferencias significativas.

**Calderón Sierra, Leidy, and Fabián José Vera Vera. 2017. "Efectos en salud en poblaciones expuestas a glifosato: una revisión." Magíster en Salud Ocupacional y Ambiental, Bogotá: Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/13503>.**

Trabajo de investigación para optar por el título de Maestría en Salud Ocupacional y Ambiental de la Universidad del Rosario (2017). Se realizó una revisión para identificar los posibles efectos en salud por exposición a herbicidas con principio activo glifosato. Se realizó una revisión sistemática siguiendo las recomendaciones Cochrane y la guía PRISMA para el reporte de resultados. Los estudios (23 artículos) incluidos en la revisión no fueron concluyentes en cuanto a establecer efectos negativos concretos que afecten la salud de los individuos.

**Aguirre Quintero, Vanessa, Luis Felipe Londoño Osorio, Libardo Antonio Giraldo Gaviria, and Yolanda Lucía López Arango. 2015. "Riesgo en agricultores por plaguicidas y acciones de salud en dos municipios del Suroeste y dos del Oriente Antioqueño, Colombia, 2015." Tesis (Administrador de Servicios de Salud). Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública, Medellín: Universidad de Antioquía.**

Este Trabajo de Investigación describió los factores de riesgo y las acciones de las secretarías locales de salud ante el uso de plaguicidas en agricultores de dos municipios de la región del Suroeste y dos municipios del Oriente Antioqueño y encontró que el 37% al 55% de agricultores desconoce el grado de toxicidad de los plaguicidas que aplica. Al parecer las acciones en el sector no son suficientes ni eficaces como para que ellos generen una conciencia ambiental, sanitaria y de prevención del riesgo.

**Galeano García, Ana María, and Yolanda Lucía López Arango. 2014. "Diagnóstico de la situación sanitaria y ambiental de establecimientos educativos rurales de seis municipios cafeteros del suroeste de Antioquia, 2014." Tesis (Administrador de Servicios de Salud con Énfasis en Gestión Sanitaria y Ambiental). Universidad de Antioquia. Facultad Nacional de Salud Pública, Medellín: Universidad de Antioquia.**

El Trabajo de Investigación del programa de Administración de Servicios de Salud con énfasis en Gestión Sanitaria y Ambiental de la Universidad de Antioquia caracterizó las condiciones sanitarias y ambientales en seis municipios cafeteros del Suroeste de Antioquia. Encontró que en los establecimientos se presentan factores de riesgo para la población escolar destacándose las deficiencias en el saneamiento básico y ambiental, y el uso de agroquímicos en predios aledaños, que amerita toma de decisiones locales y departamentales para garantizar entornos saludables a la población rural.

#### **Trabajos de investigación no publicados en internet**

**Vélez Castañeda, Gloria Patricia, and Sonia Elena Sánchez Jaramillo. 1993. "Evaluación del daño cromosómico potencial in vitro de tres plaguicidas de uso común : dithane-m45, benlate y glifosato." Tesis (Biólogo). Universidad de Antioquia. Departamento de Biología, Medellín: Universidad de Antioquia.**

**Garzón, Gloria E. 2010. "Exposición Al Glifosato, Sus Efectos En La Salud Y El Medio Ambiente." Tesis de Pregrado, Armenia: Universidad del Quindío.**

**Galindo Cabrera, Indira. 1996. "Evaluación citotóxica y genotóxica del Glifosato (Roundup) in vivo." Tesis: (Licenciado en Educación con especialidad en Biología), Popayán: Universidad del Cauca.**

**Cerón Serna, Martha Lucia. 1993. "Efecto Citotóxico, Bloqueador de ciclo y genotóxico de dos compuestos de origen sintético (el CIS-1, 2-Diamino ciclohexano saliclato de platino II y el Glifosato) / Martha Lucia Cerón Serna, Claudia Lorena Cerón Serna, Teresa Indira Cabrera Galindo, Libia Jannet Rodríguez Argote y Lilia Milena Solano Garzón. Dir. Silvio Carvajar V. y Luz Stella Hoyos." Tesis (Licenciadas en Biología), Popayán: Universidad del Cauca.**

#### **Agronomía, veterinaria y afines**

Los trabajos de investigación en el área de Agronomía se concentran en la evaluación del impacto del glifosato en especies vegetales y de hongos. En menor cantidad, otras estudian la eficacia del herbicida y la resistencia que desarrollan algunas especies de maleza. La tesis del Doctorado en Ciencias Agropecuarias de la Universidad Nacional titulada "Destino ambiental del glifosato en una zona arroceras del Tolima, Colombia" incluyó estudios de riesgo ambiental por uso de glifosato encontrando un riesgo ambiental crónico medio para

el ecosistema hipogeo (que se desarrolla bajo el suelo) y riesgo ambiental agudo en ecosistema epigeo (que se desarrolla sobre el suelo).

- Arango Espinosa, Ángela María, María Elena ; Bernal Vera, and Elmer ; Castaño Ramírez. 2009. "Efecto del glifosato sobre el vigor de hongos fitopatógenos." Tesis (Ingeniera Agrónoma). Universidad de Caldas, Facultad de Ciencias Agropecuarias; Programa de Agronomía, Manizales: Universidad de Caldas.
- Ayala Sanchez, Gregorio Armando, and José Antonio Bernal Rivera. 2002. "Identificación y control químico de malezas en los canales de drenaje del Distrito de Riego del Alto Chicamocha (Tibasosa Boyacá)." Tesis (Ingeniero Agrónomo)., Tunja: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.
- Bustos López, Martha Cristina. 2012. "Destino ambiental del glifosato en una zona arrocera del Tolima, Colombia." Doctor en Ciencias Agropecuarias. Línea de Investigación: Malherbología., Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. <http://bdigital.unal.edu.co/7585/>.
- Coral Yamá, Germán Antonio. 2017. "EFECTO DE GLIFOSATO Y GRAMINICIDAS SOBRE PASPALUM VIRGATUM Y PANICUM MAXIMUM EN ESTABLECIMIENTO DE COBERTURAS." Trabajo de grado Pregado - Ingeniería Agronómica - Facultad de Ciencias Agrícolas, San Juan de Pato: Universidad de Nariño.
- Díaz Montoya, Luis Hernando. 1998. "Efecto combinado de la aplicación de ethephon y glifosato como madurantes en la caña de azúcar (Saccharum officinarum L.)." Tesis (Ingeniero Agrónomo). -- Universidad del Tolima, Facultad de Ingeniería Agronómica, Ibagué: Universidad del Tolima.
- Giraldo Duque, Judy Madelén. 2015. "Glyphosate effect on plant rhizobacteria." Maestría en Ciencias Geomorfología y Suelos, Medellín: Universidad Nacional de Colombia - Sede Medellín. <http://bdigital.unal.edu.co/46478/>.
- Gómez de Enciso, Clemencia. 2009. "Mecanismos de resistencia de Parthenium hysterophorus L. a glifosato, Valle del Cauca, Colombia / Glyphosate resistance mechanisms in Parthenium hysterophorus L. Valle del Cauca, Colombia." Doctorado en ciencias agrarias - Área protección de cultivos, Bogotá: Universidad Nacional de Colombia. <http://bdigital.unal.edu.co/2699/>.
- Ortiz Parra, Gerardo. 1981. "Efecto del glifosato en el rebrote del coquito (Cyperus rotundus L.) a diferentes dosis y diferentes épocas de aplicación." Tesis (Ingeniero Agrónomo). -- Universidad del Tolima, Facultad de Ingeniería Agronómica, Ibagué: Universidad del Tolima.
- Pardo Olaya, Nohora Stella. 1986. "Eficiencia de cuatro herbicidas preemergentes aplicados en presiembradel arroz (Oriza sativa L.) en mezcla con glifosato." Tesis (Ingeniero Agrónomo). -- Universidad del Tolima, Facultad de Ingeniería Agronómica, Ibagué: Universidad del Tolima.
- Pedroza Valderrma, Gloria Maria. 1983. "Control de arroz rojo (Oryza sativa L.) con glifosato paraquat y MSMA en mezcla con un agente de deposición." Tesis (Ingeniero Agrónomo). -- Universidad del Tolima, Facultad de Ingeniería Agronómica, Ibagué: Universidad del Tolima.
- Sánchez Durán, Javier Mauricio, Víctor Hugo Salgado Rodríguez, Elmer ; Castaño RAMírez, and María Elena ; Bernal Vera. 2008. "Identificación de resistencia a glifosato de flora

acompañante en el cultivo de café.” Tesis (Ingeniero Agrónomo); Universidad de Caldas. Facultad de Ciencias Agropecuarias., Manizales: Universidad de Caldas.

Suarez López, Yurany Andrea, Luciano Ramírez, José Elmer ; Castaño Ramírez, and María Helena ; Bernal Vera. 2008. “Descripción del manejo del herbicida glifosato e impacto en la flora acompañante de café en el departamento de Caldas caso municipio de Neira.” Tesis (Ingeniero Agrónomo) Universidad de Caldas. Facultad de Ciencias Agropecuarias, Programa de Agronomía, Manizales: Universidad de Caldas.

## **Ciencias sociales y humanidades**

En Ciencias sociales y humanas hay una gran diversidad de temas alrededor de glifosato pero resaltan aquellas relacionadas con el derecho, ciencias políticas y las relaciones internacionales. Derecho destacan aquellas que contrastan la implementación del programa de erradicación mediante aspersión de glifosato con los derechos de los actores involucrados o expuestos a esta intervención.

Agudelo Vélez, Jessica Andrea, and Beatriz Elena López Rios. 2013. “Relación fronteriza colombo ecuatoriana por las fumigaciones con glifosato : análisis de la aplicación del capítulo VI de la Carta de la ONU.” Tesis (Abogado). Universidad de Antioquia. Facultad de Derecho y Ciencias Políticas, Medellín: Universidad de Antioquia.

Álvarez Castañeda, Ricardo. 2009. “El análisis sobre los efectos de la fumigación aérea con glifosato en la región fronteriza, dentro del marco del Plan Colombia, en la relación entre Colombia y Ecuador.” Relaciones internacionales - Pregrado, Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/704>.

Arango Torres, Claudia. 2007. “La estrategia de destrucción de cultivos de coca como esquema de cooperación internacional.” Pregrado en Relaciones Internacionales, Bogotá: Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/5453>.

Casas, Aranguren, and Daniel Eduardo. 2013. “Análisis del papel de la política de erradicación forzosa con glifosato en relación a las dinámicas del conflicto armado en Nariño años 2000 - 2006.” Politólogo – Profesional en Ciencia Política y Gobierno, Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/4408>.

Duica Granados, Luis Eduardo, and Gabriel Perea Mora. 2009. “Erradicación de cultivos de uso ilícito en Colombia con glifosato : una mirada desde la constitución política : análisis de tipo descriptivo.” Tesis (Abogado). Universidad de Antioquia. Facultad de Derecho y Ciencias Políticas, Medellín: Universidad de Antioquia.

Franco Brito, Yisela Brigitte. 2008. “Utilización del glifosato frente a la protección de los derechos a la salud y al ambiente sano en la inspección de San Nicolás, municipio de Cumaral (Meta).” Tesis Profesional en Derecho Universidad Cooperativa de Colombia. Facultad de Derecho, Villavicencio: Universidad Cooperativa de Colombia.

Guarín, Garavito, and Paula Andrea. 2004. “Política victimal y justicia restaurativa en el programa de erradicación de cultivos ilícitos mediante la aspersión con glifosato.” Abogado, Bogotá: Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/9100>.

- Paz, Ramírez, and Daniella Alejandra. 2015. "Implementación de la Política Pública de lucha contra las drogas basada en fumigaciones aéreas con glifosato en el Departamento del Guaviare. Incidencia sobre los recursos naturales y la seguridad alimentaria de la población." Trabajo de grado Pregrado - Ciencia Política - Facultad de Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales, Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana. <http://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/15843>.
- Perico Londoño, Juanita. 2007. "La aspersión aérea con glifosato como instrumento privilegiado para erradicar cultivos ilícitos en Colombia un análisis crítico." Relaciones internacionales - Pregrado, Bogotá: Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/5418>.
- Raigoso Camelo, Carlos Emilio. 2018. "En las fronteras del glifosato: Asociaciones en juego y el juego de las asociaciones." Doctor en Ciencias Humanas y Sociales; Línea de Investigación Ciencias, Técnica, Sociedades y Culturas., Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. <http://bdigital.unal.edu.co/71275/>.
- Rodríguez, Ana Catalina. 2010. "Análisis del antagonismo entre el discurso del gobierno de Álvaro Uribe Vélez y el discurso de las comunidades indígenas de la Sierra Nevada de Santa Marta, en torno a las fumigaciones con glifosato (2002 - 2006)." Politólogo – Profesional en Ciencia Política y Gobierno, Bogotá: Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/2248>.
- Rodríguez Cajamarca, Daniel, and Alexandra Guaqueta. 2008. "Fumigaciones aéreas dentro de la política antidrogas de Colombia y sus efectos diplomáticos sobre la relación Colombia Ecuador." Relaciones internacionales - Pregrado, Bogotá: Universidad del Rosario. <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/5519>.
- Sánchez Ramírez, Jairo Alejandro, and Álvaro Hernán Moreno Durán. 2005. "La política de erradicación de fumigaciones con glifosato y el 'Efecto globo.'" Tesis de Pregrado - Ciencia Política - Facultad de Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales, Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.

### **Economía, administración, contaduría y afines**

El único trabajo de grado registrado en el área de la economía hace una descripción de las consecuencias del mecanismo de erradicación de cultivos ilícitos a través de la aspersión aérea con glifosato. A partir de literatura existente resalta como efectos colaterales la aparición de cultivos ilícitos en otras zonas del país, efectos adversos a la salud y daños al ambiente. En efectos adversos se limita a mencionar algunos efectos reportados en literatura científica.

- Torres Ochica, Nicolás, Mónica Vargas Martínez, and Antonella Fazio Vargas. 2016. "Efectos y costos directos y colaterales de la aspersión aérea con glifosato." Tesis (Economista). Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes. WorldCat.org. <http://biblioteca.uniandes.edu.co/acepto201699.php?id=8563.pdf>.

### **Ingeniería, arquitectura, urbanismo y afines**

- Chacón García, María Angélica, and Sergio Fernando Barrera Tapias. 2008. "Usos del glifosato en Colombia." Tesis (Ingeniero Civil). Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes.
- Gutiérrez, Uribe, and Diana Carolina. 2018. "Condiciones ambientales y sociodemográficas de campesinos expuestos a plaguicidas en el municipio de Marinilla Antioquia, 2015-2016." Tesis de Maestría - Maestría en Ingeniería - Escuela de Ingenierías, Medellín: Universidad Pontificia Bolivariana. <https://repository.upb.edu.co/handle/20.500.11912/4011>
- Hurtado Chaves, Diana Marcela, and Irene Vélez Torres. 2018. "El monocultivo de la caña de azúcar, un vecino hostil: acumulación por control en el contexto de las fumigaciones en el monocultivo de caña de azúcar, el caso de El Hormiguero." Tesis (Maestría en Desarrollo Sustentable) -- Universidad del Valle. Facultad de Ingenierías, Cali: Universidad del Valle.
- Restrepo Marín, Carolina, and Liliam Eugenia Gómez Álvarez. 2008. "Aproximación al estado del arte acerca de los impactos ambientales ocasionados por las aspersiones con 'glifosato' en los cultivos de coca y amapola en Colombia." Tesis (Especialista en Gestión Ambiental) Universidad de Antioquia Departamento de Ingeniería Sanitaria y Ambiental, Medellín: Universidad de Antioquia.
- Santamaría Alegría, Jorge Luis, and Giovanny Molina Londoño. 2018. "Efectos del glifosato en ecosistemas acuáticos tropicales: consecuencias del control de cultivos ilícitos en Colombia." Tesis (Especialista en Manejo y Gestión del Agua) Universidad de Antioquia, Medellín: Universidad de Antioquia.

## Matemáticas y ciencias naturales

Los trabajos de grado del área de ciencias naturales en su mayoría corresponden a estudios de ecotoxicidad del glifosato, con ensayos en diferentes especies animales. En la mayoría de los estudios se encontraron efectos negativos en las especies debido a la exposición a glifosato.

- Acevedo Gil, Angela Beatriz, Mariluz Estrada Ramirez, and Carlos Alberto Mejia Giraldo. 1994. "Efectos teratogenicos producidos por el herbicida glifosato (roundup) en bufo marinus durante su desarrollo embrionario." Tesis (Biólogo). Universidad de Antioquia. Departamento de Biología, Medellín: Universidad de Antioquia.
- Ángel Muñoz, Stephania. 2014. "Identificación y clasificación de bacterias capaces de degradar glifosato." Química Farmacéutica - Tesis - Facultad de Ciencias Naturales, Cali: Universidad Icesi.
- Cienfuegos Gallet, Cienfuegos Gallet, Astrid Vanessa, Rincon Castañeda Rincon Castañeda Marta Isabel, Elda Esther Vidal Tordecilla, and Luz Elena Cano Restrepo. 2005. "El glifosato : una alternativa para la inhibicion de la produccion de melanina en paracoccidiodes brasiliensis." Tesis (Maestría en Microbiología y Bioanálisis). Universidad de Antioquia. Escuela de Microbiología, Medellín: Universidad de Antioquia.
- Cortés, Castañeda, and Diana Carolina. 2012. "Descripción de las vías olfativas (Roseta Bulbo olfativo) y evaluación de los efectos histopatológicos causados por el Roundup® Activo sobre el sistema olfativo de alevinos de cachama blanca (Piaractus brachypomus)." Biología

- Aplicada - Facultad de Ciencias Básicas, Bogotá: Universidad Militar Nueva Granada. <http://repository.unimilitar.edu.co/handle/10654/7386>.
- Gómez Unda, Adriana, and Lucía Cristina Lozano. 2008. "Potencial de fitorremediación del glifosato de la planta acuática *Egeria Densa*." Tesis (Biólogo). Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes. <http://biblioteca.uniandes.edu.co/acepto281.php?id=177>.
- González Valenzuela, Laura Estefanía, and Jenny Dussán Garzón. 2017. "Molecular assessment of an alternative glyphosate degradation pathway in *Lysinibacillus sphaericus*." Tesis (Microbiólogo). Universidad de los Andes., Bogotá: Universidad de los Andes. WorldCat.org. <http://biblioteca.uniandes.edu.co/acepto201699.php?id=12293.pdf>.
- Jiménez Barreto, Jenny Paola. 2014. "Diseño de genes semi-sintéticos que confieran tolerancia a herbicidas en soya." Magister en Ciencias Biología, Universidad Nacional de Colombia. <http://bdigital.unal.edu.co/46042/>.
- Macias Socha, Claudia Lorena, Angela Cristina Sosa Junco, and Sandra Patricia Chaparro Acuña. 2014. "Validación de los métodos espectrofotométricos uv-vis para la cuantificación de paraquat, glifosato y mancozeb en aguas naturales." Tesis de Pregrado - Química, Tunja: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.
- Méndez Villaquirán, Andrés Felipe. 2015. "Aislamiento e identificación de bacterias capaces de degradar glifosato." Química Farmacéutica - Tesis - Facultad de Ciencias Naturales, Cali: Universidad Icesi.
- Montes Rojas, Claudia Marcela. 2012. "Toxicidad de la mezcla glifosato (Roundup activo) y cosmo-flux 411F en embriones de anuros." Tesis (Biologo). -- Universidad del Tolima, Facultad de Ciencias, Ibagué: Universidad del Tolima.
- Morantes, Dana Zuliet, Liseth Paola Suarez Solano, and Sandra Patricia Chaparro Acuña. 2014. "Validación de los métodos espectrofotométricos para cuantificación de glifosato y paraquat en papa (*Solanum tuberosum*)." Químico de Alimentos, Tunja: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia.
- Muñoz, Nathalie, and Martha Isabel Páez Melo. 2008. "Estudio de las técnicas Gc-Ms y espectrofotometría Uv-Vis para el análisis del glifosato y su metabolito ampa en agua." Tesis. Univalle. Facultad de Ciencias Naturales y Exactas. Química, Cali: Universidad del Valle.
- Rojas Arias, Adriana Carolina. 2017. "Estudio del efecto del genotipo vegetal, cepa de *Agrobacterium tumefaciens*, y casete de expresión, en la expresión de la tolerancia a glifosato en variedades colombianas de soya." Doctor en Biotecnología., Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá. <http://bdigital.unal.edu.co/59344/>.
- Ucros Garrido, Adriana María, and Edilma Guevara Rozo. 2009. "Efectos del glifosato sobre el desarrollo embrionario de la trucha arco iris (*Onchorhynchus mykiss*)." Trabajo de grado Pregado - Biología - Facultad de Ciencias, Bogotá: Pontificia Universidad Javeriana.

### **Inventario grupos de Investigación**

En total se encontraron 18 grupos de investigación que registran productos relacionados con investigación sobre glifosato.

Tabla 24. Grupos de investigación que registran productos de investigación sobre glifosato

Grupo de Investigación	Institución a la que pertenece	Clasificación Colciencias
Química Ambiental y Computacional	Universidad de Cartagena	A1
GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN QUÍMICA AMBIENTAL Y TECNOLOGÍAS LIMPIAS - QUATELI	Universidad Militar Nueva Granada	C
Grupo de investigación en comunidad ambiente y sustentabilidad	Universidad del Valle	B
INTEGRIDAD Y EVALUACION DE MATERIALES "GIEM"	Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia	A
Ecología y Contaminación Acuática ECONACUA	Universidad Nacional de Colombia, Universidad Santiago de Cali, Universidad Simón Bolívar	A
GRINBIO Grupo de investigación en biodiversidad, biotecnología y bioingeniería	Universidad de Medellín	B
Grupo de Investigación en Sanidad de Organismos Acuáticos	Universidad de los Llanos	C
Biología CES	Universidad CES	B
AREA VERDE	Universidad de Cundinamarca	A
Grupo de Investigación de Biomembranas (GIBIOM)	Universidad Libre de Colombia	C
OPERA - Observatorio de Políticas, Ejecución y Resultados de la Administración Pública	Universidad Externado de Colombia	A1
Grupo de Investigaciones en Química Ambiental	Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia	C
Grupo de Investigación en Salud Publica	Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario	A1
Grupo de Estudios Políticos e Internacionales	Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario	A1
Grupo De Investigación En Orquídeas, Ecología y Sistemática Vegetal	Universidad Nacional de Colombia, Universidad del Pacífico	A1

Sistemas agrícolas del Trópico (SAT)	Corporación Colombiana De Investigación Agropecuaria - AGROSAVIA	A
GRUPO DE INVESTIGACION EN ELECTROQUIMICA Y MEDIO AMBIENTE (GIEMA)	Universidad Santiago de Cali, Universidad Simón Bolívar	B
Grupo de Investigación en Herpetología, Eco-Fisiología & Etología	Universidad del Tolima	A
Grupo Epidemiología y Salud Poblacional	Universidad del Valle	A1

Los grupos “de Investigación en Salud Pública” y “de Epidemiología y Salud Poblacional” son los únicos que pertenecen al área de salud y han desarrollado productos relacionados con la investigación sobre glifosato. Se Anexa cuadro con los productos por grupo.

### **Conclusión**

La particularidad de Colombia como usuario de glifosato para la erradicación de cultivos ilícitos con glifosato ha dado origen a variadas investigaciones, especialmente desde el área de las ciencias sociales y humanas y específicamente en lo que tiene que ver con los derechos de los actores involucrados/afectados en el proceso de aspersión y con las implicaciones legales a nivel local (nacional) y regional (internacional). En cuanto a las investigaciones en el área de salud, estas han sido básicamente de corte descriptivo usando datos ecológicos y ensayos de laboratorio. En el tema de salud reproductiva, la investigación es prácticamente nula. Los temas abordados de forma descriptiva se relacionan con los efectos y el riesgo para la salud por exposición a glifosato y aunque los resultados fueron negativos al no encontrar asociación entre la exposición y los efectos, mencionan la necesidad de obtener mejores datos para evaluar esta relación. En contraste, todos los ensayos experimentales dieron como resultado afectaciones a nivel celular de forma concluyente.

## 11. Bibliografía

- “7 DE ABRIL | DÍA MUNDIAL DE LA SALUD.” n.d. *FESPROSA* (blog). Accessed January 20, 2020. <https://fesprosa.org.ar/portal/centro-de-prensa/prensa/7-de-abril-dia-mundial-de-la-salud/>.
- “A Short History of Glyphosate.” 2017. Sustainable Pulse. September 6, 2017. <https://sustainablepulse.com/2017/09/06/a-short-history-of-glyphosate/>.
- Abarikwu, Sunny O., Oghenetega F. Akiri, Mojisola A. Durojaiye, and Alabi Adenike. 2015. “Combined Effects of Repeated Administration of Bretmont Wipeout (Glyphosate) and Ultrazin (Atrazine) on Testosterone, Oxidative Stress and Sperm Quality of Wistar Rats.” *Toxicology Mechanisms and Methods* 25 (1): 70–80. <https://doi.org/10.3109/15376516.2014.989349>.
- “Aberdeen First UK Council to Cut Herbicides by Using ‘Hot Water’ Weedkiller.” n.d. Aberdeen First UK Council to Cut Herbicides by Using ‘Hot Water’ Weedkiller. Accessed September 27, 2019. <https://news.aberdeencity.gov.uk/aberdeen-first-uk-council-to-cut-herbicides-by-using-hot-water-weedkiller/>.
- Abraham, William. 2010. Glyphosate formulations and their use for the inhibition of 5-enolpyruvylshikimate-3-phosphate synthase. United States US7771736B2, filed August 29, 2003, and issued August 10, 2010. <https://patents.google.com/patent/US7771736B2/en>.
- “Acid Equivalent.” 2015. Text. Pacific Northwest Pest Management Handbooks. OSU Extension Service - Extension and Experiment Station Communications. November 10, 2015. <https://pnwhandbooks.org/acid-equivalent>.
- Alarcón, Ramiro, Paola I. Ingaramo, Oscar E. Rivera, Gisela H. Dioguardi, María R. Repetti, Luisina D. Demonte, Mercedes M. Milesi, Jorgelina Varayoud, Mónica Muñoz-de-Toro, and Enrique H. Luque. 2019. “Neonatal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Alters the Histofunctional Differentiation of the Ovaries and Uterus in Lambs.” *Molecular and Cellular Endocrinology* 482: 45–56. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.12.007>.
- Almeida, Lécio Leone de, Álvaro Aguiar Coelho Teixeira, Anísio Francisco Soares, Franklin Magliano da Cunha, Valdemiro Amaro da Silva, Leucio Duarte Vieira Filho, and Valéria Wanderley-Teixeira. 2017. “Effects of Melatonin in Rats in the Initial Third Stage of Pregnancy Exposed to Sub-Lethal Doses of Herbicides.” *Acta Histochemica* 119 (3): 220–27. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2017.01.003>.
- “Alternatives methods in weed management to the use of glyphosate and other herbicides: The case of glyphosate.” 2018. Segunda edición. Bruselas, Bélgica: Pesticide Action Network Europe. [https://issuu.com/pan-uk/docs/alternative\\_20methods\\_20in\\_20weed\\_2/1](https://issuu.com/pan-uk/docs/alternative_20methods_20in_20weed_2/1).
- Anifandis, George, George Amiridis, Konstantinos Dafopoulos, Alexandros Daponte, Eleni Dovolou, Eleftherios Gavriil, Vyron Gorgogietas, et al. 2017. “The In Vitro Impact of the Herbicide Roundup on Human Sperm Motility and Sperm Mitochondria.” *Toxics* 6 (1). <https://doi.org/10.3390/toxics6010002>.

- Anifandis, George, Katerina Katsanaki, Georgia Lagodoti, Christina Messini, Mara Simopoulou, Konstantinos Dafopoulos, and Alexandros Daponte. 2018. "The Effect of Glyphosate on Human Sperm Motility and Sperm DNA Fragmentation." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15 (6). <https://doi.org/10.3390/ijerph15061117>.
- Arbuckle, T E, Z Lin, and L S Mery. 2001. "An Exploratory Analysis of the Effect of Pesticide Exposure on the Risk of Spontaneous Abortion in an Ontario Farm Population." *Environmental Health Perspectives* 109 (8): 851–57.
- Aris, Aziz, and Samuel Leblanc. 2011. "Maternal and Fetal Exposure to Pesticides Associated to Genetically Modified Foods in Eastern Townships of Quebec, Canada." *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 31 (4): 528–33. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2011.02.004>.
- Beuret, Cecilia Judith, Fanny Zirulnik, and María Sofía Giménez. 2005. "Effect of the Herbicide Glyphosate on Liver Lipoperoxidation in Pregnant Rats and Their Fetuses." *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 19 (4): 501–4. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.09.009>.
- Bolognesi, C., G. Carrasquilla, S. Volpi, K. R. Solomon, and E. J. P. Marshall. 2009. "Biomonitoring of Genotoxic Risk in Agricultural Workers from Five Colombian Regions: Association to Occupational Exposure to Glyphosate." *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 72 (15–16): 986–97. <https://doi.org/10.1080/15287390902929741>.
- Bonvallet, Nathalie, Cécile Canlet, Florence Blas-Y-Estrada, Roselyne Gautier, Marie Tremblay-Franco, Sylvie Chevolleau, Sylvaine Cordier, and Jean-Pierre Cravedi. 2018. "Metabolome Disruption of Pregnant Rats and Their Offspring Resulting from Repeated Exposure to a Pesticide Mixture Representative of Environmental Contamination in Brittany." *PLOS ONE* 13 (6): e0198448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198448>.
- "Cactus Collaborates with Customers to Remove Glyphosate from Gardening." n.d. Chronicle.Lu. Accessed September 27, 2019. <http://www.chronicle.lu/category/shopping-1/13676-cactus-collaborates-with-customers-to-remove-glyphosate-from-gardening>.
- Camacho, Adriana, and Daniel Mejía. 2017. "The Health Consequences of Aerial Spraying Illicit Crops: The Case of Colombia." *Journal of Health Economics* 54: 147–60. <https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2017.04.005>.
- Canada, Health. 2017. "Re-Evaluation Decision RVD2017-01, Glyphosate." Transparency - other. Aem. July 28, 2017. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/consumer-product-safety/reports-publications/pesticides-pest-management/decisions-updates/registration-decision/2017/glyphosate-rvd-2017-01.html>.
- Carmichael, Suzan L., Wei Yang, Eric M. Roberts, Susan E. Kegley, Craig Wolff, Liang Guo, Edward J. Lammer, Paul English, and Gary M. Shaw. 2013. "Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications." *Pediatrics* 132 (5): e1216-1226. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1429>.

- Cassault-Meyer, Estelle, Steeve Gress, Gilles-Éric Séralini, and Isabelle Galeraud-Denis. 2014. "An Acute Exposure to Glyphosate-Based Herbicide Alters Aromatase Levels in Testis and Sperm Nuclear Quality." *Environmental Toxicology and Pharmacology* 38 (1): 131–40. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2014.05.007>.
- Cattani, Daiane, Patrícia Acordi Cesconetto, Mauren Kruger Tavares, Eduardo Benedetti Parisotto, Paulo Alexandre De Oliveira, Carla Elise Heinz Rieg, Marina Concli Leite, et al. 2017. "Developmental Exposure to Glyphosate-Based Herbicide and Depressive-like Behavior in Adult Offspring: Implication of Glutamate Excitotoxicity and Oxidative Stress." *Toxicology* 387 (July): 67–80. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2017.06.001>.
- Cattani, Daiane, Vera Lúcia de Liz Oliveira Cavalli, Carla Elise Heinz Rieg, Juliana Tonietto Domingues, Tharine Dal-Cim, Carla Inês Tasca, Fátima Regina Mena Barreto Silva, and Ariane Zamoner. 2014. "Mechanisms Underlying the Neurotoxicity Induced by Glyphosate-Based Herbicide in Immature Rat Hippocampus: Involvement of Glutamate Excitotoxicity." *Toxicology* 320 (June): 34–45. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2014.03.001>.
- Cecilia, Daniele Ia, and Federico Maggi. 2018. "Analysis of Glyphosate Degradation in a Soil Microcosm." *Environmental Pollution* 233 (February): 201–7. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.017>.
- Cerdeira, Antonio L., Dionsio L. P. Gazziero, Stephen O. Duke, and Marcus B. Matallo. 2011. "Agricultural Impacts of Glyphosate-Resistant Soybean Cultivation in South America." *J Agric Food Chem* 59 (11): 5799–5807.
- CNN, Nina Avramova. n.d. "Austrian Lawmakers Vote to Ban Weed Killer Glyphosate." CNN. Accessed September 25, 2019. <https://www.cnn.com/2019/07/03/health/austria-glyphosate-ban-weed-killer-bayer-intl/index.html>.
- "Coadyuvantes para Potencializar el Rendimiento de los Plaguicidas | Intagri S.C." n.d. Accessed March 21, 2020. <https://www.intagri.com/articulos/fitosanidad/coadyuvantes-para-potencializar-el-rendimiento-de-los-plaguicidas>.
- "Constitución de la Organización Mundial de la Salud." 2006. Organización Mundial de la Salud. [https://www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_sp.pdf](https://www.who.int/governance/eb/who_constitution_sp.pdf).
- Contardo-Jara, Valeska, Eva Klingelmann, and Claudia Wiegand. 2009. "Bioaccumulation of Glyphosate and Its Formulation Roundup Ultra in *Lumbriculus Variegatus* and Its Effects on Biotransformation and Antioxidant Enzymes." *Environ Pollut* 157 (1): 57–63.
- Cooney, Maureen A., Germaine M. Buck Louis, Rajeshwari Sundaram, Bridget M. McGuinness, and Courtney D. Lynch. 2009. "Validity of Self-Reported Time to Pregnancy." *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* 20 (1): 56–59. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818ef47e>.
- Coupe, Richard H., and Paul D. Capel. 2016. "Trends in Pesticide Use on Soybean, Corn and Cotton since the Introduction of Major Genetically Modified Crops in the United States." *Pest Manag Sci* 72 (5): 1013–22.

- “Czech Mate for Roundup? | ARC2020.” 2019. *Agricultural and Rural Convention* (blog). February 14, 2019. <http://www.arc2020.eu/czech-out-this-roundabout-way-to-not-ban-roundup/>.
- “Czech Republic to Restrict Use of Glyphosate Weedkiller.” n.d. Accessed September 26, 2019. <https://phys.org/news/2018-09-czech-republic-restrict-glyphosate-weedkiller.html>.
- Dai, Pengyuan, Ping Hu, Juan Tang, Yansen Li, and Chunmei Li. 2016. “Effect of Glyphosate on Reproductive Organs in Male Rat.” *Acta Histochemica* 118 (5): 519–26. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.05.009>.
- Dallegrave, Eliane, Fabiana D. Mantese, Rosemari T. Oliveira, Anderson J. M. Andrade, Paulo R. Dalsenter, and Augusto Langeloh. 2007. “Pre- and Postnatal Toxicity of the Commercial Glyphosate Formulation in Wistar Rats.” *Archives of Toxicology* 81 (9): 665–73. <https://doi.org/10.1007/s00204-006-0170-5>.
- Dallegrave, Eliane, Fabiana DiGiorgio Mantese, Ricardo Soares Coelho, Janaina Drawans Pereira, Paulo Roberto Dalsenter, and Augusto Langeloh. 2003. “The Teratogenic Potential of the Herbicide Glyphosate-Roundup in Wistar Rats.” *Toxicology Letters* 142 (1–2): 45–52. [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(02\)00483-6](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(02)00483-6).
- Daruich, J., F. Zirulnik, and M. S. Gimenez. 2001. “Effect of the Herbicide Glyphosate on Enzymatic Activity in Pregnant Rats and Their Fetuses.” *Environmental Research* 85 (3): 226–31. <https://doi.org/10.1006/enrs.2000.4229>.
- De Roos, Anneclaire J., Aaron Blair, Jennifer A. Rusiecki, Jane A. Hoppin, Megan Svec, Mustafa Dosemeci, Dale P. Sandler, and Michael C. Alavanja. 2005. “Cancer Incidence among Glyphosate-Exposed Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study.” *Environmental Health Perspectives* 113 (1): 49–54. <https://doi.org/10.1289/ehp.7340>.
- Dechartres, Julie, Jodi L. Pawluski, Marie-Madeleine Gueguen, Amin Jablaoui, Emmanuelle Maguin, Moez Rhimi, and Thierry D. Charlier. 2019. “Glyphosate and Glyphosate-Based Herbicide Exposure during the Peripartum Period Affects Maternal Brain Plasticity, Maternal Behaviour and Microbiome.” *Journal of Neuroendocrinology* 31 (9): e12731. <https://doi.org/10.1111/jne.12731>.
- Dill, Gerald M., R. Douglas Sammons, Paul C. C. Feng, Frank Kohn, Keith Kretzmer, Akbar Mehrsheikh, Marion Bleeke, et al. 2010. “Glyphosate: Discovery, Development, Applications, and Properties.” In *Glyphosate Resistance in Crops and Weeds*, 1–33. John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470634394.ch1>.
- Dinero. 2019. “Así funciona el negocio del glifosato en Colombia.” Así funciona el negocio del glifosato en Colombia. June 25, 2019. <http://www.dinero.com/edicion-impresa/negocios/articulo/asi-funciona-el-negocio-del-glifosato-en-colombia/263953>.

- Ehrenstein, Ondine S. von, Chenxiao Ling, Xin Cui, Myles Cockburn, Andrew S. Park, Fei Yu, Jun Wu, and Beate Ritz. 2019. "Prenatal and Infant Exposure to Ambient Pesticides and Autism Spectrum Disorder in Children: Population Based Case-Control Study." *BMJ (Clinical Research Ed.)* 364: I962. <https://doi.org/10.1136/bmj.I962>.
- "France, Sweden, Italy and the Netherlands Rebel Against Relicensing of Monsanto's Glyphosate." 2016. EcoWatch. March 7, 2016. <https://www.ecowatch.com/france-sweden-italy-and-the-netherlands-rebel-against-relicensing-of-m-1882187869.html>.
- "France Takes Roundup Weed-Killer off Market after Court Ruling." n.d. Accessed September 26, 2019. <https://phys.org/news/2019-01-france-roundup-weed-killer-court.html>.
- Gallegos, Cristina E., Mariana Bartos, Cristina Bras, Fernanda Gumilar, Marta C. Antonelli, and Alejandra Minetti. 2016. "Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide during Pregnancy and Lactation Induces Neurobehavioral Alterations in Rat Offspring." *Neurotoxicology* 53 (March): 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2015.11.015>.
- Gallegos, Cristina Eugenia, Carlos Javier Baier, Mariana Bartos, Cristina Bras, Sergio Domínguez, Nina Mónaco, Fernanda Gumilar, María Sofía Giménez, and Alejandra Minetti. 2018. "Perinatal Glyphosate-Based Herbicide Exposure in Rats Alters Brain Antioxidant Status, Glutamate and Acetylcholine Metabolism and Affects Recognition Memory." *Neurotoxicity Research* 34 (3): 363–74. <https://doi.org/10.1007/s12640-018-9894-2>.
- Garry, Vincent F., Mary E. Harkins, Leanna L. Erickson, Leslie K. Long-Simpson, Seth E. Holland, and Barbara L. Burroughs. 2002. "Birth Defects, Season of Conception, and Sex of Children Born to Pesticide Applicators Living in the Red River Valley of Minnesota, USA." *Environmental Health Perspectives* 110 Suppl 3 (June): 441–49. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s3441>.
- Geller, Andrew M. 2005. "Aging and the Environment: A Research Framework." *Environmental Health Perspectives* 113 (9). <https://doi.org/10.1289/ehp.7569>.
- Gillezeau, Christina, Maaïke van Gerwen, Rachel M. Shaffer, Iemaan Rana, Luoping Zhang, Lianne Sheppard, and Emanuela Taioli. 2019. "The Evidence of Human Exposure to Glyphosate: A Review." *Environ Health* 18 (1): 2–2.
- "Glifosato - Apresentação Reavaliação Toxicológica 2019 - Busca - Anvisa." n.d. Accessed September 25, 2019. [http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p\\_p\\_id=101&p\\_p\\_lifecycle=0&p\\_p\\_state=maximized&p\\_p\\_mode=view&p\\_p\\_col\\_id=column-1&p\\_p\\_col\\_count=1&\\_101\\_struts\\_action=%2Fasset\\_publisher%2Fview\\_content&\\_101\\_assetEntryId=5336063&\\_101\\_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp\\_p\\_id%3D3%26p\\_p\\_lifecycle%3D0%26p\\_p\\_state%3Dnormal%26p\\_p\\_mode%3Dview%26p\\_p\\_col\\_id%3Dcolumn-1%26p\\_p\\_col\\_count%3D1%26\\_3\\_groupId%3D0%26\\_3\\_keywords%3Dglifosa%26\\_3\\_cur%3D1%26\\_3\\_struts\\_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26\\_3\\_format%3D%26\\_3\\_formDate%3D1441824476958](http://portal.anvisa.gov.br/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=5336063&_101_type=document&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fresultado-de-busca%3Fp_p_id%3D3%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3Dcolumn-1%26p_p_col_count%3D1%26_3_groupId%3D0%26_3_keywords%3Dglifosa%26_3_cur%3D1%26_3_struts_action%3D%252Fsearch%252Fsearch%26_3_format%3D%26_3_formDate%3D1441824476958).

- “Glyphosate: Alternatives Must Be Found from 2021 Onwards: Agricultural Syndicate.” n.d. Accessed September 27, 2019. <https://today.rtl.lu/news/luxembourg/a/1395522.html>.
- Guerrero Schimpf, Marlise, María M. Milesi, Paola I. Ingaramo, Enrique H. Luque, and Jorgelina Varayoud. 2017. “Neonatal Exposure to a Glyphosate Based Herbicide Alters the Development of the Rat Uterus.” *Toxicology* 376 (February): 2–14. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.004>.
- Guerrero Schimpf, Marlise, María M. Milesi, Enrique H. Luque, and Jorgelina Varayoud. 2018. “Glyphosate-Based Herbicide Enhances the Uterine Sensitivity to Estradiol in Rats.” *The Journal of Endocrinology*, August. <https://doi.org/10.1530/JOE-18-0207>.
- Halwachs, Sandra, Ingo Schäfer, Carsten Kneuer, Peter Seibel, and Walther Honscha. 2016. “Assessment of ABCG2-Mediated Transport of Pesticides across the Rabbit Placenta Barrier Using a Novel MDCKII in Vitro Model.” *Toxicology and Applied Pharmacology* 305: 66–74. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.06.007>.
- Hamdaoui, Latifa, Manel Naifar, Fatma Rahmouni, Bahira Harrabi, Fatma Ayadi, Zouheir Sahnoun, and Tarek Rebai. 2018. “Subchronic Exposure to Kalach 360 SL-Induced Endocrine Disruption and Ovary Damage in Female Rats.” *Archives of Physiology and Biochemistry* 124 (1): 27–34. <https://doi.org/10.1080/13813455.2017.1352606>.
- Hao, Youwu, Yang Zhang, Hongfei Ni, Jufang Gao, Yun Yang, Wenping Xu, and Liming Tao. 2019. “Evaluation of the Cytotoxic Effects of Glyphosate Herbicides in Human Liver, Lung, and Nerve.” *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 54 (9): 737–44. <https://doi.org/10.1080/03601234.2019.1633215>.
- Hedlund, Baum. 2017. “Flemish Government Approves Belgium Glyphosate Ban for Individuals.” *Baum Hedlund* (blog). July 4, 2017. <https://www.baumhedlundlaw.com/belgium-glyphosate-ban-individuals/>.
- Hoppin, Jane A., David M. Umbach, Stuart Long, Stephanie J. London, Paul K. Henneberger, Aaron Blair, Michael Alavanja, Laura E. Beane Freeman, and Dale P. Sandler. 2017. “Pesticides Are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers.” *Environmental Health Perspectives* 125 (4): 535–43. <https://doi.org/10.1289/EHP315>.
- Infobae. 2018. “La prohibición del glifosato en Rosario: la historia de nunca acabar.” Infobae. January 30, 2018. <https://www.infobae.com/campo/2018/01/30/la-prohibicion-del-glifosato-en-rosario-la-historia-de-nunca-acabar/>.
- Ingaramo, Paola I., Jorgelina Varayoud, María M. Milesi, Marlise Guerrero Schimpf, Ramiro Alarcón, Mónica Muñoz-de-Toro, and Enrique H. Luque. 2017. “Neonatal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Alters Uterine Decidualization in Rats.” *Reproductive Toxicology (Elmsford, N.Y.)* 73: 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2017.07.022>.
- Ingaramo, Paola I., Jorgelina Varayoud, María M. Milesi, Marlise Guerrero Schimpf, Mónica Muñoz-de-Toro, and Enrique H. Luque. 2016. “Effects of Neonatal

- Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide on Female Rat Reproduction.” *Reproduction (Cambridge, England)* 152 (5): 403–15.  
<https://doi.org/10.1530/REP-16-0171>.
- International Agency for Research on Cancer. 2017. “Glyphosate.” 112. IARC MONOGRAPHS ON THE EVALUATION OF CARCINOGENIC RISKS TO HUMANS. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer.  
<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono112-10.pdf>.
- “Italy Places Important Restrictions on the Use of Glyphosate.” 2016. PAN Europe. August 24, 2016. <https://www.pan-europe.info/press-releases/2016/08/italy-places-important-restrictions-use-glyphosate>.
- Jayasumana, Channa, Sarath Gunatilake, and Sisira Siribaddana. 2015. “Simultaneous Exposure to Multiple Heavy Metals and Glyphosate May Contribute to Sri Lankan Agricultural Nephropathy.” *BMC Nephrology* 16 (July): 103. <https://doi.org/10.1186/s12882-015-0109-2>.
- Jiang, Xiao, Ning Zhang, Li Yin, Wen-Long Zhang, Fei Han, Wen-Bin Liu, Hong-Qiang Chen, Jia Cao, and Jin-Yi Liu. 2018. “A Commercial Roundup® Formulation Induced Male Germ Cell Apoptosis by Promoting the Expression of XAF1 in Adult Mice.” *Toxicology Letters* 296 (October): 163–72.  
<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.06.1067>.
- Joaquim, Andréia de Oliveira, Helenice de Souza Spinosa, Daclé Juliane Macrini, Paula Andreotti Rodrigues, Esther Lopes Ricci, Thais Spaggiari Artioli, Natália Moreira, Ivana Barbosa Suffredini, and Maria Martha Bernardi. 2012. “Behavioral Effects of Acute Glyphosate Exposure in Male and Female Balb/c Mice.” *Braz. j. Vet. Res. Anim. Sci* 49 (5): 367–76.
- Joffe, Mike, Shantini Paranjothy, Hilary Fielder, Ronan Lyons, and Stephen Palmer. 2008. “Use of Time to Pregnancy in Environmental Epidemiology and Surveillance.” *Journal of Public Health (Oxford, England)* 30 (2): 178–85.  
<https://doi.org/10.1093/pubmed/fdn005>.
- Johansson, Hanna Katarina Lilith, Camilla Lindgren Schwartz, Lene Nørby Nielsen, Julie Boberg, Anne Marie Vinggaard, Martin Iain Bahl, and Terje Svingen. 2018. “Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Formulation, but Not Glyphosate Alone, Has Only Minor Effects on Adult Rat Testis.” *Reproductive Toxicology* 82 (December): 25–31.  
<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.09.008>.
- Kokkinidis, Tasos. n.d. “Greek Campaigners Warn About ‘Harmful’ Herbicide | GreekReporter.Com.” Accessed September 26, 2019.  
<https://greece.greekreporter.com/2018/03/21/greek-campaigners-warn-about-harmful-herbicide/>.
- Koop, Fermin. 2018. “Glyphosate Use on the Rise in Argentina, despite Controversy.” Buenos Aires Times | Glyphosate Use on the Rise in Argentina, despite Controversy. January 13, 2018.  
<http://www.batimes.com.ar/news/economy/glyphosate-use-on-the-rise-in-argentina-despite-controversy.phtml>.

- Krassas, G. E., K. Poppe, and D. Glinoyer. 2010. "Thyroid Function and Human Reproductive Health." *Endocrine Reviews* 31 (5): 702–55. <https://doi.org/10.1210/er.2009-0041>.
- Kubsad, Deepika, Eric E. Nilsson, Stephanie E. King, Ingrid Sadler-Riggelman, Daniel Beck, and Michael K. Skinner. 2019. "Assessment of Glyphosate Induced Epigenetic Transgenerational Inheritance of Pathologies and Sperm Epimutations: Generational Toxicology." *Scientific Reports* 9 (1): 1–17. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-42860-0>.
- Kwiatkowska, Marta, Edyta Reszka, Katarzyna Woźniak, Ewa Jabłońska, Jaromir Michałowicz, and Bożena Bukowska. 2017. "DNA Damage and Methylation Induced by Glyphosate in Human Peripheral Blood Mononuclear Cells (in Vitro Study)." *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 105 (July): 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.03.051>.
- Ling, Chenxiao, Zeyan Liew, Ondine S. von Ehrenstein, Julia E. Heck, Andrew S. Park, Xin Cui, Myles Cockburn, Jun Wu, and Beate Ritz. 2018. "Prenatal Exposure to Ambient Pesticides and Preterm Birth and Term Low Birthweight in Agricultural Regions of California." *Toxics* 6 (3). <https://doi.org/10.3390/toxics6030041>.
- Lioi, M. B., M. R. Scarfi, A. Santoro, R. Barbieri, O. Zeni, D. Di Berardino, and M. V. Ursini. 1998. "Genotoxicity and Oxidative Stress Induced by Pesticide Exposure in Bovine Lymphocyte Cultures in Vitro." *Mutation Research* 403 (1–2): 13–20. [https://doi.org/10.1016/s0027-5107\(98\)00010-4](https://doi.org/10.1016/s0027-5107(98)00010-4).
- Liz Oliveira Cavalli, Vera Lúcia de, Daiane Cattani, Carla Elise Heinz Rieg, Paula Pierozan, Leila Zanatta, Eduardo Benedetti Parisotto, Danilo Wilhelm Filho, Fátima Regina Mena Barreto Silva, Regina Pessoa-Pureur, and Ariane Zamoner. 2013. "Roundup Disrupts Male Reproductive Functions by Triggering Calcium-Mediated Cell Death in Rat Testis and Sertoli Cells." *Free Radical Biology & Medicine* 65 (December): 335–46. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.043>.
- Lorenz, Virginia, María M. Milesi, Marlise Guerrero Schimpf, Enrique H. Luque, and Jorgelina Varayoud. 2019. "Epigenetic Disruption of Estrogen Receptor Alpha Is Induced by a Glyphosate-Based Herbicide in the Preimplantation Uterus of Rats." *Molecular and Cellular Endocrinology* 480: 133–41. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2018.10.022>.
- Malagoli, Carlotta, Sofia Costanzini, Julia E. Heck, Marcella Malavolti, Gianfranco De Girolamo, Paola Oleari, Giovanni Palazzi, Sergio Teggi, and Marco Vinceti. 2016. "Passive Exposure to Agricultural Pesticides and Risk of Childhood Leukemia in an Italian Community." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 219 (8): 742–48. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.09.015>.
- Manrique Zuluaga, Viviana, and Paz Carmona Alert. 2019. "Glifosato ¿En qué consiste el debate?" 1. Documentos de Investigación. Colombia: Observatorio Iberoamericano de Cultivos y Drogas Ilícitas.

- Manservisi, Fabiana, Corina Lesseur, Simona Panzacchi, Daniele Mandrioli, Laura Falcioni, Luciano Bua, Marco Manservigi, et al. 2019. "The Ramazzini Institute 13-Week Pilot Study Glyphosate-Based Herbicides Administered at Human-Equivalent Dose to Sprague Dawley Rats: Effects on Development and Endocrine System." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 18 (1): 15. <https://doi.org/10.1186/s12940-019-0453-y>.
- Mao, Qixing, Fabiana Manservisi, Simona Panzacchi, Daniele Mandrioli, Ilaria Menghetti, Andrea Vornoli, Luciano Bua, et al. 2018. "The Ramazzini Institute 13-Week Pilot Study on Glyphosate and Roundup Administered at Human-Equivalent Dose to Sprague Dawley Rats: Effects on the Microbiome." *Environmental Health: A Global Access Science Source* 17 (1): 50. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0394-x>.
- Marc, Julie, Odile Mulner-Lorillon, and Robert Bellé. 2004. "Glyphosate-Based Pesticides Affect Cell Cycle Regulation." *Biology of the Cell* 96 (3): 245–49. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2003.11.010>.
- Markets, Research and. 2018. "Research Report on China's Glyphosate Industry (2018-2022)." July 31, 2018. <https://www.prnewswire.com/news-releases/research-report-on-chinas-glyphosate-industry-2018-2022-300689149.html>.
- Marshall, EJP, Keith Solomon, and Gabriel Carrasquilla. 2009. "Los adyuvantes del glifosato afectan el control de la coca (*Erythroxylum coca*)." Observatorio de Drogas de Colombia. 2009. <http://www.odc.gov.co/INICIO/Noticias/ArtMID/2976/ArticleID/5758/Los-adyuvantes-del-glifosato-afectan-el-control-de-la-coca-Erythroxylum-coca>.
- Martinez, Adriana, and Abraham Jacob Al-Ahmad. 2019. "Effects of Glyphosate and Aminomethylphosphonic Acid on an Isogenic Model of the Human Blood-Brain Barrier." *Toxicology Letters* 304 (April): 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2018.12.013>.
- Martínez, María-Aránzazu, Irma Ares, José-Luis Rodríguez, Marta Martínez, María-Rosa Martínez-Larrañaga, and Arturo Anadón. 2018. "Neurotransmitter Changes in Rat Brain Regions Following Glyphosate Exposure." *Environmental Research* 161: 212–19. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.10.051>.
- Mesnage, R., B. Bernay, and G.-E. Séralini. 2013. "Ethoxylated Adjuvants of Glyphosate-Based Herbicides Are Active Principles of Human Cell Toxicity." *Toxicology* 313 (2–3): 122–28. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2012.09.006>.
- Michalopoulos, Sarantis. 2018. "Six Member States Call for Glyphosate Alternatives, Exit Plan." *Euractiv.Com* (blog). January 4, 2018. <https://www.euractiv.com/section/agriculture-food/news/six-member-states-call-for-glyphosate-alternatives-exit-plan/>.
- Milesi, María M., Virginia Lorenz, Guillermina Pacini, María R. Repetti, Luisina D. Demonte, Jorgelina Varayoud, and Enrique H. Luque. 2018. "Perinatal Exposure to a Glyphosate-Based Herbicide Impairs Female Reproductive Outcomes and Induces Second-Generation Adverse Effects in Wistar Rats."

- Archives of Toxicology* 92 (8): 2629–43. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2236-6>.
- Ministry of Environment and food. 2017. “Danish National Actionplan on pesticides 2017-2021. Facts, caution and consideration.” Dinamarca.
- Moher, David, Lesley Stewart, and Paul Shekelle. 2015. “All in the Family: Systematic Reviews, Rapid Reviews, Scoping Reviews, Realist Reviews, and More.” *Systematic Reviews* 4 (December): 183. <https://doi.org/10.1186/s13643-015-0163-7>.
- Monge, Patricia, Catharina Wesseling, Jorge Guardado, Ingvar Lundberg, Anders Ahlbom, Kenneth P. Cantor, Elisabete Weiderpass, and Timo Partanen. 2007. “Parental Occupational Exposure to Pesticides and the Risk of Childhood Leukemia in Costa Rica.” *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 33 (4): 293–303. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1146>.
- Monroy, Claudia Milena, Andrea Carolina Cortés, Diana Mercedes Sicard, and Helena Groot de Restrepo. 2005. “Cytotoxicity and Genotoxicity of Human Cells Exposed in Vitro to Glyphosate.” *Biomédica* 25 (3): 335–45. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v25i3.1358>.
- Montes, Sebastian. 2019. “Más de 45 empresas trabajan con productos finales o formulaciones con base de glifosato.” *La República*, June 25, 2019. <https://www.larepublica.co/empresas/mas-de-45-empresas-trabajan-con-productos-finales-o-formulaciones-con-base-de-glifosato-2876893>.
- Nardi, Jessica, Patricia Bonamigo Moras, Carina Koeppel, Eliane Dallegrove, Mirna Bainy Leal, and Luciana Grazziotin Rossato-Grando. 2017. “Prepubertal Subchronic Exposure to Soy Milk and Glyphosate Leads to Endocrine Disruption.” *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association* 100 (February): 247–52. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.12.030>.
- Organización Internacional del Trabajo. 2018. “ICSC 0160 - GLIFOSATO.” GLIFOSATO. 2018. [https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p\\_card\\_id=0160&p\\_edit=&p\\_version=2&p\\_lang=es](https://www.ilo.org/dyn/icsc/showcard.display?p_card_id=0160&p_edit=&p_version=2&p_lang=es).
- Owagboriaye, Folarin, Gabriel Dedeke, Julius Bamidele, Adeyinka Aladesida, Patrick Isibor, Roseline Feyisola, and Mistura Adeleke. 2020. “Biochemical Response and Vermiremediation Assessment of Three Earthworm Species (*Alma Millsoni*, *Eudrilus Eugeniae* and *Libyodrilus Violaceus*) in Soil Contaminated with a Glyphosate-Based Herbicide.” *Ecological Indicators* 108 (January): 105678. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2019.105678>.
- Owagboriaye, Folarin O., Gabriel A. Dedeke, Kehinde O. Ademolu, Olarenwaju O. Olujimi, Joseph S. Ashidi, and Aladesida A. Adeyinka. 2017. “Reproductive Toxicity of Roundup Herbicide Exposure in Male Albino Rat.” *Experimental and Toxicologic Pathology: Official Journal of the Gesellschaft Fur Toxikologische Pathologie* 69 (7): 461–68. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2017.04.007>.

- Paganelli, Alejandra, Victoria Gnazzo, Helena Acosta, Silvia L. López, and Andrés E. Carrasco. 2010. "Glyphosate-Based Herbicides Produce Teratogenic Effects on Vertebrates by Impairing Retinoic Acid Signaling." *Chemical Research in Toxicology* 23 (10): 1586–95. <https://doi.org/10.1021/tx1001749>.
- Parvez, S., R. R. Gerona, C. Proctor, M. Friesen, J. L. Ashby, J. L. Reiter, Z. Lui, and P. D. Winchester. 2018. "Glyphosate Exposure in Pregnancy and Shortened Gestational Length: A Prospective Indiana Birth Cohort Study." *Environmental Health* 17 (1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12940-018-0367-0>.
- Paz-y-Miño, César, María Eugenia Sánchez, Melissa Arévalo, María José Muñoz, Tania Witte, Gabriela Oleas De-la-Carrera, and Paola E. Leone. 2007. "Evaluation of DNA Damage in an Ecuadorian Population Exposed to Glyphosate." *Genetics and Molecular Biology* 30 (2): 456–60. <https://doi.org/10.1590/S1415-47572007000300026>.
- Perego, Maria Chiara, Francesca Caloni, Cristina Cortinovia, Luis F. Schutz, Marco Albonico, Denise Tsuzukibashi, and Leon J. Spicer. 2017. "Influence of a Roundup Formulation on Glyphosate Effects on Steroidogenesis and Proliferation of Bovine Granulosa Cells in Vitro." *Chemosphere* 188 (December): 274–79. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.09.007>.
- Pérez, Débora Jesabel, Elena Okada, Mirta Luján Menone, and José Luis Costa. 2017. "Can an Aquatic Macrophyte Bioaccumulate Glyphosate? Development of a New Method of Glyphosate Extraction in Ludwigia Peploides and Watershed Scale Validation." *Chemosphere* 185 (October): 975–82. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.07.093>.
- Pham, Thu Ha, Lohann Derian, Christine Kervarrec, Pierre-Yves Kernanec, Bernard Jégou, Fatima Smagulova, and Aurore Gely-Pernot. 2019. "Perinatal Exposure to Glyphosate and a Glyphosate-Based Herbicide Affect Spermatogenesis in Mice." *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology* 169 (1): 260–71. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz039>.
- Pilger, Gerald. 2016. "Who Is Supporting a Glyphosate Ban in Canada and What Can Farmers Do about It?" *Country Guide* (blog). November 21, 2016. <https://www.country-guide.ca/guide-business/who-is-supporting-a-glyphosate-ban-in-canada-and-what-can-farmers-do-about-it/>.
- "Portugal's Glyphosate Levels Way above Recommended." n.d. Accessed September 27, 2019. <https://algarvedailynews.com/news/16208-portugal-s-glyphosate-levels-way-above-recommended>.
- Prüss-Ustün, A., J. Wolf, C. Corvalan, R. Bos, and M. Neira. 2016. "Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risk." NLM classification: WA 30.5. Francia: Organización Mundial de la Salud. [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204585/9789241565196\\_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204585/9789241565196_eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y).
- Rappazzo, Kristen M., Joshua L. Warren, Angel D. Davalos, Robert E. Meyer, Alison P. Sanders, Naomi C. Brownstein, and Thomas J. Luben. 2019. "Maternal Residential Exposure to Specific Agricultural Pesticide Active Ingredients and

- Birth Defects in a 2003-2005 North Carolina Birth Cohort." *Birth Defects Research* 111 (6): 312–23. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1448>.
- Razi, Mazdak, Golamreza Najafi, Sajad Feyzi, Ali Karimi, Simineh Shahmohamadloo, and Vahid Nejati. 2012. "Histological and Histochemical Effects of Gly-Phosate on Testicular Tissue and Function." *Iranian Journal of Reproductive Medicine* 10 (3): 181–92.
- Reuters. 2018. "Brazil Court Overturns Ban on Weed-Killer Glyphosate." September 3, 2018. <https://www.reuters.com/article/us-brazil-agriculture/brazil-court-overturns-ban-on-weed-killer-glyphosate-idUSKCN1LJ1D7>.
- . 2019a. "Brazil Health Agency Concludes Safety Evaluation of Weedkiller Glyphosate." *Reuters*, February 26, 2019. <https://www.reuters.com/article/us-brazil-agriculture-glyphosate-idUSKCN1QE29F>.
- Reuters*. ———. 2019b. "French Mayors Ban Glyphosate Weedkiller, Defying Government," August 23, 2019. <https://www.reuters.com/article/us-france-agriculture-glyphosate-idUSKCN1VC2C1>.
- RIBEIRO, Susana DE ALMEIDA. 2017. "Glyphosate." Text. Food Safety - European Commission. July 12, 2017. [https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate\\_en](https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/glyphosate_en).
- Richmond, Martha E. 2018. "Glyphosate: A Review of Its Global Use, Environmental Impact, and Potential Health Effects on Humans and Other Species." *Journal of Environmental Studies and Sciences* 8 (4): 416–34. <https://doi.org/10.1007/s13412-018-0517-2>.
- Romano, R. M., M. A. Romano, M. M. Bernardi, P. V. Furtado, and C. A. Oliveira. 2010. "Prepubertal Exposure to Commercial Formulation of the Herbicide Glyphosate Alters Testosterone Levels and Testicular Morphology." *Archives of Toxicology* 84 (4): 309–17. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0494-z>.
- Sanin, Luz-Helena, Gabriel Carrasquilla, Keith R. Solomon, Donald C. Cole, and E. J. P. Marshall. 2009. "Regional Differences in Time to Pregnancy among Fertile Women from Five Colombian Regions with Different Use of Glyphosate." *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 72 (15–16): 949–60. <https://doi.org/10.1080/15287390902929691>.
- Savitz, D. A., T. Arbuckle, D. Kaczor, and K. M. Curtis. 1997. "Male Pesticide Exposure and Pregnancy Outcome." *American Journal of Epidemiology* 146 (12): 1025–36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009231>.
- Schaefer, Heather R., and Jessica L. Myers. 2017. "Guidelines for Performing Systematic Reviews in the Development of Toxicity Factors." *Regulatory Toxicology and Pharmacology: RTP* 91 (December): 124–41. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.10.008>.
- Shaw, William. 2017. "Elevated Urinary Glyphosate and Clostridia Metabolites With Altered Dopamine Metabolism in Triplets With Autistic Spectrum Disorder or Suspected Seizure Disorder: A Case Study." *Integrative Medicine (Encinitas, Calif.)* 16 (1): 50–57.

- Siviková, Katarína, and Ján Dianovský. 2006. "Cytogenetic Effect of Technical Glyphosate on Cultivated Bovine Peripheral Lymphocytes." *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 209 (1): 15–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2005.07.005>.
- Slager, Rebecca E., Sean L. Simpson, Tricia D. Levan, Jill A. Poole, Dale P. Sandler, and Jane A. Hoppin. 2010. "Rhinitis Associated with Pesticide Use among Private Pesticide Applicators in the Agricultural Health Study." *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 73 (20): 1382–93. <https://doi.org/10.1080/15287394.2010.497443>.
- Solomon, Keith R., Arturo Anadón, Antonio Luiz Cerdeira, Jon Marshall, and Luz Helena Sanín. 2005. "Estudio de los efectos del Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante la aspersión aérea con el herbicida Glifosato (PECIG) y de los cultivos ilícitos en la salud humana y en el medio ambiente." Organización de los Estados Americanos (OEA). <http://scm.oas.org/pdfs/2007/CP17420-S.pdf>.
- Soumis, Nicolas. 2018. *Glyphosate: The World's Most Widely Used Herbicide*. <https://www.deslibris.ca/ID/10098592>.
- Souza, Janaina Sena de, Marina Malta Letro Kizys, Rodrigo Rodrigues da Conceição, Gabriel Glebocki, Renata Marino Romano, Tania Maria Ortiga-Carvalho, Gisele Giannocco, et al. 2017. "Perinatal Exposure to Glyphosate-Based Herbicide Alters the Thyrotrophic Axis and Causes Thyroid Hormone Homeostasis Imbalance in Male Rats." *Toxicology* 377: 25–37. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2016.11.005>.
- Souza, Janaina Sena de, Roberto Laureano-Melo, Roberto Hirochi Herai, Rodrigo Rodrigues da Conceição, Kelen Carneiro Oliveira, Ismael Dale Cotrim Guerreiro da Silva, Magnus Régios Dias-da-Silva, et al. 2019. "Maternal Glyphosate-Based Herbicide Exposure Alters Antioxidant-Related Genes in the Brain and Serum Metabolites of Male Rat Offspring." *Neurotoxicology* 74: 121–31. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2019.06.004>.
- Sustainable Pulse. 2018. "Brazil Judge Suspends Use of Agrochemical Glyphosate." August 7, 2018. <https://www.organicconsumers.org/news/brazil-judge-suspends-use-agrochemical-glyphosate>.
- Teleken, Jakeline Liara, Ellen Carolina Zawoski Gomes, Carine Marmentini, Milara Bruna Moi, Rosane Aparecida Ribeiro, Sandra Lucinei Balbo, Elaine Manoela Porto Amorim, and Maria Lúcia Bonfleur. 2019. "Glyphosate-Based Herbicide Exposure during Pregnancy and Lactation Malprograms the Male Reproductive Morphofunction in F1 Offspring." *Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, July, 1–8. <https://doi.org/10.1017/S2040174419000382>.
- Upadhyay, Jyoti, Mahendra Rana, Satpal Singh Bisht, Amita Rana, Sumit Durgapal, Vijay Juyal, Jyoti Upadhyay, et al. 2019. "Biomarker Responses (Serum Biochemistry) in Pregnant Female Wistar Rats and Histopathology of Their Neonates Exposed Prenatally to Pesticides." *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* 55. <https://doi.org/10.1590/s2175-97902019000118194>.

- Vannini, Andrea, Massimo Guarnieri, Luca Paoli, Sergio Sorbo, Adriana Basile, and Stefano Loppi. 2016. "Bioaccumulation, Physiological and Ultrastructural Effects of Glyphosate in the Lichen *Xanthoria Parietina* (L.) Th. Fr." *Chemosphere* 164 (December): 233–40. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.08.058>.
- Varayoud, Jorgelina, Milena Durando, Jorge G. Ramos, María M. Milesi, Paola I. Ingaramo, Mónica Muñoz-de-Toro, and Enrique H. Luque. 2017. "Effects of a Glyphosate-Based Herbicide on the Uterus of Adult Ovariectomized Rats." *Environmental Toxicology* 32 (4): 1191–1201. <https://doi.org/10.1002/tox.22316>.
- Varona, Marcela, Gloria Lucía Henao, Sonia Díaz, Angélica Lancheros, Álix Murcia, Nelcy Rodríguez, and Víctor Hugo Álvarez. 2009. "Effects of aerial applications of the herbicide, glyphosate and insecticides on human health." *Biomedica* 29 (3): 456–75. <https://doi.org/10.7705/biomedica.v29i3.16>.
- Watts, Mariel, Peter Clausing, Angeliki Lyssimachou, Gesine Schutte, Rina Gudagnini, and Emily Marquez. 2016. "The Glyphosate Monograph. A Comprehensive New Review of the Science Documenting the Adverse Human Health and Environmental Impacts of Glyphosate and Glyphosate Based Herbicides." Pesticide Action Network International.
- Welle (www.dw.com), Deutsche. n.d. "Germany Set to Ban Glyphosate from End of 2023 | DW | 04.09.2019." DW.COM. Accessed September 26, 2019. <https://www.dw.com/en/germany-set-to-ban-glyphosate-from-end-of-2023/a-50282891>.
- Weselak, Mandy, Tye E. Arbuckle, Donald T. Wigle, and Daniel Krewski. 2007. "In Utero Pesticide Exposure and Childhood Morbidity." *Environmental Research* 103 (1): 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.09.001>.
- Yikrazuul. 2010. *English: Glyphosate; Glyphosphate; Roundup; Silglif; Gliphosate*. Own work. <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Glyphosate.svg>.
- Yousef, M. I., M. H. Salem, H. Z. Ibrahim, S. Helmi, M. A. Seehy, and K. Bertheussen. 1995. "Toxic Effects of Carbofuran and Glyphosate on Semen Characteristics in Rabbits." *Journal of Environmental Science and Health. Part. B, Pesticides, Food Contaminants, and Agricultural Wastes* 30 (4): 513–34. <https://doi.org/10.1080/03601239509372951>.
- Yu, Ning, Yun Tong, Danni Zhang, Shanshan Zhao, Xinli Fan, Lihui Wu, and Hua Ji. 2018. "Circular RNA Expression Profiles in Hippocampus from Mice with Perinatal Glyphosate Exposure." *Biochemical and Biophysical Research Communications* 501 (4): 838–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.200>.
- Zhang, Jing-Wen, Ding-Qi Xu, and Xi-Zeng Feng. 2019. "The Toxic Effects and Possible Mechanisms of Glyphosate on Mouse Oocytes." *Chemosphere* 237 (December): 124435. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.124435>.
- Zimdahl, R. L. 2003. "WEEDS | Weed Technology and Control." In *Encyclopedia of Applied Plant Sciences*, edited by Brian Thomas, 1508–16. Oxford: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-12-227050-9/00161-7>.

# Anexo 1 Glosario

El presente glosario ha sido adaptado por los autores de diversas fuentes:

Choudhury, S. (2018). Glossary of Terms. *Global Perspectives on Women's Sexual and Reproductive Health Across the Lifecourse*, 16(3), 423.

Duffus, J., Templeton, D. M., & Schwenk, M. (2017). *Comprehensive glossary of terms used in toxicology*. Royal Society of Chemistry.

Geller, A. M., & Zenick, H. (2005). Aging and the environment: a research framework. *Environmental health perspectives*, 113(9), 1257-1262.

Glosario de epidemiología, CDC, disponible en [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/data\\_stats/glossary.html](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/data_stats/glossary.html) Acceso Marzo 2020

Jorgensen, C. (2020). Glossary of Syndromes and Diseases. In *A Guide to Pediatric Anesthesia* (pp. 503-514). Springer, Cham.

Mindell, J., Ison, E., & Joffe, M. (2003). A glossary for health impact assessment. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 57(9), 647.

National Human Genome Research Institute, NIH. Fact sheets about genomics. Disponible en <https://www.genome.gov/about-genomics/fact-sheets> Acceso Marzo 2020

Rezaeian, M., Dunn, G., St Leger, S., & Appleby, L. (2007). Geographical epidemiology, spatial analysis and geographical information systems: a multidisciplinary glossary. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 61(2), 98-102.

Zegers-Hochschild, F., Adamson, G. D., Dyer, S., Racowsky, C., de Mouzon, J., Sokol, R., ... & Simpson, J. L. (2017). The international glossary on infertility and fertility care, 2017. *Human reproduction*, 32(9), 1786-1801.

Otras fuentes referenciadas en la sección respectiva del documento, la Organización Mundial del salud y el diccionario online de la Real Academia de la Lengua Española.

<b>Aborto espontaneo</b>	Pérdida del producto de la concepción, sin inducción, antes de las 20 semanas de gestación.
<b>Aborto tardío</b>	Pérdida del producto de la concepción, sin inducción, que ocurre entre la semana 12 y 20 de gestación.
<b>ADN</b>	Acido Desoxirribonucleico (ADN), es una secuencia de nucleótidos que lleva toda la información necesaria para el desarrollo de los seres vivos que se pasa de los organismos adultos a sus descendientes durante la reproducción.
<b>Agente</b>	Un factor, como un microorganismo, sustancia química o forma de radiación, cuya presencia, presencia excesiva o (en enfermedades de deficiencia) ausencia puede promover la generación de enfermedad.

<b>Ajustar por variables</b>	Método en bioestadística que tiene en cuenta la influencia de otras variables para analizar la asociación entre una exposición y un efecto.
<b>Aspersión</b>	Sistema de riego mediante el cual se esparcen sobre el terreno agua u otros productos líquidos con un aspersor (Real Academia de la Lengua).
<b>Aspersión aérea</b>	Sistema de riego de agua o productos líquidos realizado a través de una aeronave.
<b>Antropogénico (a)</b>	Pertenciente o relativo a lo que procede de los seres humanos que, en particular, tiene efectos sobre la naturaleza (Real Academia de la Lengua)
<b>Aminoácido</b>	Componente de una proteína
<b>Aminoácido aromático</b>	Componente de una proteína que contiene un grupo químico que tiene una estructura cíclica
<b>Asociación, Asociación negativa / positiva</b>	Ver 'Medida de Asociación'
<b>Apoptosis</b>	Proceso por el cual ocurre la muerte de las células. Este puede ser realizado por el propio organismo (programada) o se puede desencadenar como respuesta a un agente
<b>Atresia coanal</b>	Es un defecto o anomalía nasal. Las coanas son los orificios posteriores del orificio nasal, cuando existe una anomalía en su formación el paso del aire puede verse interrumpido ya sea unilateral bilateralmente.
<b>ATP</b>	Adenosintrifosfato. Es un compuesto químico en las células que funciona como proveedor de energía para procesos vitales de la célula. Dicha energía se halla en los enlaces químicos entre los grupos fosfato que hacen parte de la estructura de este compuesto. Es llamado la moneda energética
<b>Bajo peso al nacer</b>	Peso al momento de nacer menor de 2500 g.
<b>Base de datos</b>	En general, las bases de datos es la compilación organizada y relacionada entre sí de atributos de individuos, eventos, pacientes, etc. Esta casi siempre archivada electrónicamente. En este estudio

<b>Biomédico/ Biomedicina</b>	una base de datos se refiere a los archivos electrónicos que compilan los artículos de revistas científicas indexadas. Conjunto de disciplinas como la bioquímica, la biología molecular y celular y la genética.
<b>Biosíntesis</b>	Generación de una sustancia o compuesto dentro de un organismo vivo.
<b>Células comerciales</b>	Células que se fabrican y son cultivadas en laboratorio
<b>Célula germinal</b>	Son las células precursoras de los gametos. Ellas tienen toda la información necesaria para dar lugar a un cigoto, estas son los espermatozoides y los óvulos.
<b>Célula mononuclear</b>	Un tipo de células del sistema inmunológico
<b>Célula de Sertoli</b>	Un tipo de célula no germinal en el túbulo seminífero que media las acciones hormonales en los testículos, proporciona nutrientes y proteínas a las células espermatogénicas en desarrollo, crea la barrera sanguínea, entre otras.
<b>Citotóxico</b>	Compuesto que es tóxico para las células, que causa daño.
<b>Ciclo celular</b>	Es el conjunto de fases por las que atraviesa una célula desde un estado de quietud hasta un estado de división y generación de 2 células hijas a partir de una célula madre.
<b>Cigoto</b>	Una sola célula resultante de la fertilización de un ovocito maduro por un espermatozoide y antes de completar la primera división mitótica.
<b>Confusor (confusión, factor confusor, variable confusora)</b>	En epidemiología, se refiere a la distorsión de una asociación entre un factor de riesgo y un resultado en salud por otros factores (variable confusora) que puede influenciar tanto el factor de riesgo como el resultado en salud.
<b>Corazón izquierdo hipoplásico</b>	Es una malformación congénita que se refiere a la falta de desarrollo del lado izquierdo del corazón. Este lado del corazón es el encargado de llevar la sangre oxigenada al resto del cuerpo.
<b>Cuerpo lúteo</b>	Estructura cuya función es producir algunas hormonas necesarias para la estabilidad de un embarazo.
<b>Defecto Congénito</b>	Anomalía o malformación que esta presenta al nacer

<b>Desecante</b>	En este documento se refiere a la propiedad del herbicida de deshidratar o promover el secado de la planta.
<b>Dosis</b>	Cantidad de sustancia, medicamento o nutriente que se administra en una sola vez.
<b>Dosis interna</b>	Cantidad de una sustancia en el cuerpo por kilogramo de peso corporal.
<b>Dosis-respuesta</b>	Magnitud de respuesta de un organismo en relación a diferente dosis de un determinado agente.
<b>Edad gestacional</b>	Cantidad de días o semanas desde la fecha del primer día de la última menstruación en mujeres con ciclos regulares (OMS, Aborto sin riesgos: guía técnica y de políticas para sistemas de salud, 2012)
<b>Eje hipotálamo hipofisiario</b>	Sistema fisiológico que conecta el hipotálamo con la hipófisis y sirve para regular la liberación de hormonas desde la hipófisis las cuales tienen efecto en el metabolismo de distintos tejidos corporales.
<b>Evaluación de la exposición</b>	Disciplina o área de la investigación que busca identificar agentes específicos, rutas y vías de exposición y cuantifica la cantidad y la duración de la exposición.
<b>Evidencia/ evidencia científica</b>	Conocimiento que se deriva de la compilación y análisis crítico de datos, resultados e información proveniente de estudios científicos que han sido publicados en publicaciones especializadas.
<b>Enfermedad de Hitshcprung's</b>	Es un defecto congénito que causa alteración de la función del intestino grueso por ausencia de terminaciones nerviosas y que dificulta el proceso de expulsión de las heces.
<b>Enzima</b>	Proteína que acelera la velocidad con la que ocurre una reacción química.
<b>Epidemiología</b>	Disciplina que estudia la distribución de una enfermedad o evento en salud en una población
<b>Epigenética</b>	Significa 'más allá de la genética' y consiste en el estudio de cómo los genes son inactivados o activados por agentes externos como la dieta, la actividad física, contaminantes etc.
<b>Espermatogénesis</b>	Proceso biológico mediante el cual se generan espermatozoides en el hombre y óvulos en la mujer.
<b>Estándar analítico</b>	Una sustancia a la que se le conoce la concentración de un compuesto en particular y que funciona como una referencia con la

	que se comparan muestras a las que se les desea estimar que tanto contienen de dicho compuesto.
<b>Estrés oxidativo</b>	Proceso biológico en el cual se generan compuestos químicos inestables que atacan la estructura de otros compuestos en las células.
<b>Estudio de cohortes</b>	Un tipo de estudio analítico observacional en el que se hace una comparación entre grupos de los eventos en salud y las exposiciones de manera prospectiva o retrospectiva.
<b>Estudio observacional</b>	Estudio epidemiológico en situaciones en las cuales el investigador no manipula ningún factor, donde la naturaleza puede seguir su curso. Los cambios o diferencias en una característica se estudian en relación con los cambios o diferencias en otras.
<b>Estudio original</b>	Ver 'investigación original'
<b>Exposición</b>	La exposición es el contacto entre un agente ambiental y un objetivo (Geller et al. 2005). Este agente ambiental puede ser un compuesto químico contaminante que puede llegar al ser humano y generar (ver 'medición de la exposición' 'vía y ruta de exposición').
<b>Fibroblasto (primario)</b>	Tipo de célula muy característica del tejido conectivo humano
<b>Fuente</b>	Fuente del agente contaminante, estas pueden ser vertederos, lugares de almacenamiento, etc.
<b>Gameto</b>	Células reproductivas humanas.
<b>Gen</b>	Material genético que tiene la información para hacer proteínas.
<b>Genotóxico</b>	Que es toxico para el ADN en las células el cual comprende la información genética en forma de genes.
<b>Glutación</b>	Compuesto biológico en las células que sirve como escudo molecular para mitigar el estrés oxidativo.
<b>Hipospadia</b>	Malformación congénita en la cual la abertura de la uretra se encuentra en un lugar diferente a la punta del pene.
<b>Hazard Ratio</b>	Cociente de tasas instantáneas (en inglés Hazard Ratio, concepto estadístico). Es un concepto estadístico que expresa el cambio de riesgo con relación al tiempo.
<b>Infertilidad</b>	Una enfermedad caracterizada por la imposibilidad de establecer un embarazo clínico después de 12 meses de regularidad,

<b>Intervalo de confianza</b>	<p>relaciones sexuales sin protección o debido a un deterioro de la capacidad de una persona para reproducirse</p> <p>Concepto estadístico que indica un rango de valores para una variable de interés, de manera que este rango tenga una probabilidad específica de incluir el valor verdadero de la variable.</p>
<b>Incidencia</b>	<p>Concepto estadístico que indica una medida de la frecuencia con la que ocurre un evento, como un nuevo caso de enfermedad, en una población durante un período de tiempo este concepto tiene en cuenta a la población en riesgo durante un periodo determinado y el numerador es el número de casos nuevos de una enfermedad.</p>
<b>Indicador</b>	<p>Un concepto estadístico en la que resume un evento prioritario en salud de una población.</p>
<b>In -vitro</b>	<p>Es una técnica que se realiza en experimentación para simular procesos biológicos por fuera del organismo vivo, estas células pueden ser sometidas a agentes externos para estudiar un fenómeno. Utiliza células creadas o extraídas para estudiar este fenómeno de interés.</p>
<b>Inmunosupresión</b>	<p>Cualquier condición o enfermedad que inhiba la respuesta de defensa del cuerpo.</p>
<b>Investigación original</b>	<p>Un estudio conducido para responder a una pregunta de investigación nueva.</p>
<b>Implantación</b>	<p>La unión y la posterior penetración de un blastocisto el endometrio (o en el tejido fuera de la cavidad uterina cuando se trata de un embarazo ectópico). Este proceso comienza de 5 a 7 días después de la fertilización del ovocito, lo que generalmente resulta en la formación de un saco de gestación.</p>
<b>Glutación</b>	<p>Compuesto biológico en las células que sirve como escudo molecular para mitigar el estrés oxidativo.</p>
<b>Literatura gris</b>	<p>Se refiere a informes no publicados en revistas científicas. Por ejemplo, tesis de pregrado, maestría o doctorales, informes de proyectos de investigación, documentos de política y similares.</p>
<b>NOAEL</b>	<p>Nivel al cual no se observan efectos adversos (en Ingles No observed adverse effect level-NOEL)</p>
<b>Neonatal/ periodo neonatal</b>	<p>Período que abarca desde del nacimiento hasta los 28 días completos.</p>

<b>Neurotoxicidad / neurotóxico</b>	Que es toxico particularmente para las células de sistema nervioso llamadas neuronas.
<b>Nucleótido</b>	Componente molecular del que se componen el ARN (o RNA) y ADN. ARN y ADN son secuencias de varios o muchos nucleótidos.
<b>Malformación congénita</b>	Alteraciones o anomalías que ocurren en el desarrollo del feto que se reflejan en alteraciones anatómicas de órganos, extremidades o sistemas corporales.
<b>Matriz ambiental</b>	Ver 'ruta de exposición'
<b>Material particulado</b>	Concepto para denotar a las partículas, gotas o aerosoles presentes en el aire. Este material puede estar compuesto de polvo, materia orgánica que puede acarrear agentes contaminantes.
<b>Medida de Asociación</b>	Un concepto estadístico que indica una relación cuantificada entre exposición y enfermedad; se expresa a través de medidas como riesgo relativo y razón de probabilidades, entre otras.
<b>Metabolismo</b>	Conjunto de reacciones químicas que ocurren en las células con diversos fines biológicos/Relacionado con el metabolismo
<b>Melatonina</b>	Hormona que regula el ciclo del sueño y la vigilia.
<b>Metilación</b>	Agregación de un grupo químico denominado "metil" a regiones en el ADN presente en el núcleo de las células. Estas agregaciones pueden inactivar o activar genes.
<b>Microbioma/Microbiota</b>	Es el conjunto de genes presentes en los microorganismos que han colonizado áreas y lugar del cuerpo humano como la piel, intestino, cavidad oral, entre otros, y que no ocasionan daño en esos sitios.
<b>microRNA</b>	Tipo de RNA que une al RNA mensajero impidiendo su lectura en los ribosomas y por tanto evitando que se elabore la proteína relacionada con ese RNA mensajero
<b>Mitocondria</b>	Compartimiento de la célula donde ocurren eventos metabólicos que generan grandes cantidades de ATP.
<b>Mitosis</b>	Proceso de división o reproducción celular.
<b>Modelo teórico</b>	Es una síntesis de múltiples teorías que se desarrolla para explicar un fenómeno dado. En esta investigación, se utiliza el modelo del paradigma de la salud ambiental para orientar la exploración ente las posibles relaciones entre un agente contaminante y los efectos en salud.

<b>Mutagénico</b>	Que puede ocasionar mutaciones en el material genético de las células (ADN)
<b>Muerte fetal/perinatal</b>	Muerte fetal o neonatal que ocurre después de las 22 semanas completas de edad gestacional, durante el parto, o hasta siete días completos después del nacimiento.
<b>Ovocito / oocito</b>	Gameto femenino. Ver 'gameto'
<b>Odds Ratio , OR</b>	Concepto estadístico, llamado también Razón de oportunidades, el cual es una medida de asociación. El OR cuantifica la relación entre una exposición y el resultado de salud de un estudio comparativo. Sus valores oscilan entre 0 (cero) e infinito. Un OR mayor que 1 indica presencia de asociación positiva o riesgo (según sea el caso estudiado). Un OR de 1 indica que no existe asociación. Un OR menor 1 indica una asociación negativa (o protectora según sea el caso estudiado).
<b>Organela</b>	Compartimiento o área celular con límites definidos y una función específica.
<b>Paradigma de la salud ambiental</b>	Uno de los modelos teóricos que explican la relación entre un agente toxico y los efectos en salud humana.
<b>Perdidas (en el embarazo)</b>	El resultado de cualquier embarazo que no resulte en al menos un nacido vivo.
<b>Pre término / nacimiento pre término</b>	Un nacimiento después de las 22 semanas y antes de las 37 semanas completas de edad gestacional.
<b>Proporción</b>	Concepto estadístico que se refiere a una medida en la que el numerador se incluye en el denominador. La relación entre una parte y el todo, expresada como una "fracción decimal" (p. Ej., 0.2), como una fracción (1/5) o, en términos generales, como un porcentaje (20%).
<b>Protocolo</b>	Secuencia detallada de un proceso de actuación científica, técnica o médica (Real Academia de la Lengua Española).
<b>Prevalencia</b>	Concepto estadístico que se refiere al número o proporción de casos o eventos o condiciones en una población dada.
<b>Procedimiento operativo estandarizado, POE</b>	Protocolo detallado sobre el paso a paso o secuencia de un determinado proceso.

<b>Rango intercuartilico</b>	Concepto estadístico que indica la porción central de una distribución, es decir, entre el 25% y el 75% de los datos, calculado a partir de la organización de los datos de menor a mayor valor. Este rango incluye aproximadamente la mitad de las observaciones en el conjunto.
<b>Revista Indexada</b>	Es una característica de calidad de las revistas científicas. El ser indexada significa que cumple con criterios de revisión por pares académicos para los reportes de estudio que publican. Este tipo de revistas hacen parte de un listado mundial que recopila revistas y otorga una puntuación relacionada con su nivel de citación.
<b>RNA</b>	Ácido ribonucleico. Es una molécula que puede tener distintas funciones en la célula dependiendo del tipo de RNA. Generalmente el RNA más típico es el “mensajero” el cual es un RNA que se forma a partir de la información contenida en los genes y este RNA funciona como una especie de idioma que es leído por la maquinaria celular para hacer proteínas.
<b>Ruta de exposición</b>	El medio por el cual un agente se distribuye y puede llegar al ser humano (ver diferencia con ‘vía de exposición’ más adelante en este glosario)
<b>Sesgo</b>	Es una estimación errónea de la asociación entre un efecto o asociación encontrada como producto de un error en el diseño o conducción de un estudio.
<b>Sistémico</b>	Sustancia, compuesto, condición que afecta al cuerpo como un todo y no a una parte del mismo.
<b>Sistemático Surfactante</b>	Un proceso que se hace de acuerdo a un plan o sistema/ metódico. Sustancias que ayudan a los herbicidas a ser más estables e interaccionar con la planta por más tiempo.
<b>Tamaño pequeño para la talla</b>	Indicador que expresa el peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional.
<b>Tamizaje / tamizar</b>	Depurar, elegir con cuidado y minuciosidad.
<b>Teratogénico</b>	Sustancia, compuesto o condición que puede alterar el desarrollo del feto.
<b>Trasgeneracion al Transportador</b>	Que abarca varias generaciones (ejemplo Padres-hijos-nietos) Proteína que permite el paso de compuestos desde el medio extracelular al intracelular.

**Ventana de  
exposición**  
**Vía de  
exposición**

El tiempo en el cual se define la exposición a un agente contaminante

Mecanismo por el cual el agente toxico entra al organismo como por ejemplo la ingestión, la inhalación, el contacto (ver diferencia con 'Ruta de exposición' explicada antes en este glosario)

# Anexo 2 Estrategia de búsqueda

## WEB OF SCIENCE

October 4 2019. 8:00am

ts=(glyphos\* or phosphonomethyl or (phosphonom\* near /2 herbicide) or roundup or aquamaster or yerbimat or (polyoxyethyl\* near/2 amin\*))

ts=(reproductive or (reproductive near/2 health) or (reproductive near/2 function) or (reproductive near/2 system) or (reproductive near/2 toxicity))

ts=((development\* near/5 effect\*) or (development\* near/2 disabilit\*) or (development\* near/2 outcome\*) or (development\* near/2 toxicity) or (infant near/2 development))

ts=(fertility or (fertility near/2 effect\*) or infertility)

ts=((time to pregnancy) or menstrual or menstrual factor\* or menstrual cycle\* or cycle\* length or cycle or missed period\* or anovulation or thyroid disease\* or ovar\* or ovar\* function or (ovar\* near/2 pathology) or ovar\*cysts or (polycystic near/2 syndrome)or (ovar\* near/2 neoplasm\*)or (ovar\* near/2 insufficiency) or sperm or sperm morphology or sperm toxicity or sperm moti\* or sperm quality or sperm aneuploidy or aspermia or asthenozoospermia or azoospermia or oligospermia or teratozoospermia)

ts=(pregnancy or pregnancy complication\* or pregnancy outcome\* or miscarriage or missed miscarriage or pregnancy loss or fetal or foetal or fetal demise or foetal demise or fetal death or foetal death or abortion\* or spontaneous abortion\* or fetal growth or foetal growth or fetal viability or foetal viability or stillbirth or (maternal near/2 mortality) or preterm delivery or bleeding or placenta or breast milk or parity)

ts=(birth defect\* or birth abnormalit\* or congenital anomal\* or malformation\* or neural near/2 defect\* or teratogenic effect\* or teratogenesis or anencephaly or spina bifida or abnormalit\* or low birth weight or birth mortality or perinatal mortality or neonat\* mortality)

ts=((infant near/2 neurodevelop\*) or (neurodevelop\* near/2 effect) or (neurodevelop\* near/2 outcome) neuro-develop\* or (develop\* change\*) or (develop\* toxicity) or disabilit\* or cognitive or neurotoxicity)

ts=(cancer and (ovar\* or uterine or womb or endometrial or vaginal or vulvar or breast or primary peritoneal or testicular cancer or prostate or penile) or gestational trophoblastic disease)

ts=(generational or transgenerational or epigenetic\* or genetic\*)

ts=(mental health or stress or depression or mood disorder\*)



"reproductive health" OR "reproductive function" OR "reproductive system" OR "reproductive toxicity" OR salud reproductiva

fertility OR fertilid\$

time to pregnancy

menstrual OR menstru\$

ovary or ovarian or ovar\$

sperm OR esperma OR aspermia

pregnancy OR embaraz\$ OR gravid\$

miscarriage OR abort\$

fetal growth OR crescimento fetal OR crecimiento fetal OR preterm delivery OR parto premature

placenta

breast milk OR leite materno OR leche maternal

birth defect\$ OR defeito de nascença OR defecto de nacimiento OR congenit\$ OR malformação OR malformacion OR birth weight OR Peso ao nascer OR peso al nacer perinatal OR neonat\$

neurodevelop Or neuro?develop\$ OR neuro?desenvolvimento or neuro?desarrollo OR cognitiv\$

transgenerational OR genetic\$ OR epigenetic\$

mental health OR stress Or depression OR mood

#### **VIRTUAL HEALTH LIBRARY** (Octubre 10 de 2018 4:00pm)

(tw:(glyphosate OR yerbimat OR glifosato)) AND (tw:("reproductive health" OR "reproductive function" OR "reproductive system" OR "reproductive toxicity" OR salud reproductiva)) OR (tw:(fertility OR fertilid\$)) OR (tw:(time to pregnancy)) OR (tw:(menstrual OR menstru\$)) OR (tw:(ovary or ovarian or ovar\$)) OR (tw:(sperm OR esperma OR aspermia)) OR (tw:(pregnancy OR embaraz\$ OR gravid\$)) OR (tw:(miscarriage OR abort\$ )) OR (tw:(fetal growth OR crecimiento fetal OR crecimiento fetal OR preterm delivery OR parto prematuro)) OR (tw:(placenta)) OR (tw:(breast milk OR leite materno OR leche materna)) OR (tw:(birth defect\$ OR defeito de nascença OR defecto de nacimiento OR congenit\$ OR malformação OR malformacion OR birth weight OR Peso ao nascer OR peso al nacer)) OR (tw:(perinatal OR neonat\$)) OR (tw:(neurodevelop Or neuro?develop\$ OR

neuro?desenvolvimento or neuro?desarrollo OR cognitiv\$)) OR (tw:(transgenerational OR genetic\$ OR epigenetic\$ )) OR (tw:(mental health OR stress Or depression OR mood))

# Anexo 3 Proceso de seleccion

Proceso de Selección

INSTRUCCIONES PARA SELECCIONAR ARTICULOS, FASE DE TAMIZAJE Y DE ELEGIBILIDAD.

## COPIA DE SEGURIDAD DE LA INFORMACION

Las referencias se guardaron en una carpeta llamada “biblioteca maestra”, la cual contiene los títulos recuperados en la fase de búsqueda. En total 7031 discriminada por cada base de datos.

Existe una carpeta igual para realizar la selección llamada “working\_file\_octubre 2019”. Se deben hacer copias de seguridad de la información actualizada de este archivo (reemplazar o reescribir para quedar solo con un archivo) cada 24 horas durante la fase de tamizaje y elegibilidad.

## FASE DE TAMIZAJE

En esta etapa se parte del total de artículos recuperados para la búsqueda a partir de todas las bases de datos usadas, con esta información se ha creado la biblioteca maestra que contienen 7031 títulos. Estos se han archivado en la carpeta llamada “revisión sistemática-glifosato”.

En EndNote, el total de artículos siempre aparece entre paréntesis al lado de cada carpeta. En Zotero aparece al lado derecho de la biblioteca cuando se da click en seleccionar todas las referencias de determinada carpeta.

### Primer paso, eliminación manual de duplicados

En la colección inicial que se encuentra en la carpeta “revisión sistemática-glifosato”, existen tres tipos de duplicados. Títulos idénticos, títulos del mismo artículo pero en idioma diferente y títulos similares que solo difieren por caracteres, como la letra ‘ñ’ o palabras con caracteres especiales que las bases de datos no procesan igual. Estos tres tipos de duplicados se eliminan de manera diferente.

Los duplicados idénticos pueden ser seleccionados automáticamente con la función “encontrar duplicados” de EndNote o “ítems duplicados” de Zotero.

Para EndNote se pueden seleccionar y archivar automáticamente los duplicados o habilitar una función semi-manual que permite ver las similitudes y diferencias de la referencia para decidir cuál será archivada. La función automática es rápida y la segunda, aunque es rápida, requiere una corta revisión por parte del investigador. Se recomienda hacer la segunda opción.

En Zotero, se despliegan los duplicados en la carpeta “ítems duplicados”. Se deben seleccionar los duplicados de cada artículo y al lado derecho aparece la opción “merge”, la cual nos permitirá descartar uno o dos o los duplicados que se hayan recuperado para cada título. Al igual que en Endnote, el investigador puede hacer una corta revisión de las diferencias y similitudes de la referencia.

Cuidado: Es importante tener en cuenta que algunos títulos pueden diferir solo en la última palabra o frase, por eso es necesario leer el título completo, aunque sea largo, y no quedarse con lo que se observa a primera vista en la pantalla. Un ejemplo de esto es cuando los estudios se han publicado por volúmenes o partes y solo al final especifican parte I o Vol I.

Los títulos del mismo artículo pero en idioma diferente y títulos similares que solo difieren por caracteres especiales, son difíciles de reconocer a primera vista. Estos son a menudo removidos en otras fases del tamizaje y siempre deben archivarse en la carpeta de duplicados.

Cuidado: Cuando se menciona descartar, eliminar o remover, es para referirse a remover los duplicados de la selección de títulos general, pero ellos deben ser conservados en una carpeta aparte de la misma biblioteca para que se conserve el total de títulos, es decir, los 7031.

Nota: En Zotero, el número de ítems en la carpeta “revisión sistemática-glifosato” se modifica después de remover duplicados. Esto no tiene implicaciones siempre y cuando el total de esta carpeta y la de duplicados sumen la cantidad inicial de 7031. End Note mantiene los 7031 títulos en la carpeta “All References”.

### Segundo paso, selección de títulos

Para este paso se han creado dos carpetas que están a la izquierda de la biblioteca. La carpeta de títulos seleccionados y la carpeta de títulos excluidos. Cada título debe ser leído en su totalidad y el investigador decide en cual carpeta ubicarlos. Para la selección deben tenerse en cuenta siempre los criterios de inclusión y exclusión. En particular, para la selección de títulos, el investigador debe tener en mente las palabras clave correspondientes a la exposición y el efecto de salud.

Estudio sobre glifosato, roundup, yerbimat, compuestos que lo incluyan o coadyuvantes, Polyoxyethyleneamines, herbicidas, etc. (ver tabla 3 del documento)



Estudio sobre reproducción humana, órganos reproductivos, cualquier enfermedad relacionada o efecto toxico (ver tabla 4 del

Algunas veces es posible descartar tipos de publicación o diseños de estudio si el título es suficientemente claro; por ejemplo el título puede dar cuenta de memorias o actas de un evento (proceedings), cartas al editor, capítulo de libro, revisiones, etc.

Los títulos seleccionados y excluidos deberán ir a la carpeta respectiva.

Cuidado: evitar la lectura de resúmenes o mayores exploraciones ya que esto influye en el tiempo destinado a la selección rápida y sistemática de títulos. Cualquier duda relacionada con palabras desconocidas de compuestos químicos o de efectos en salud o títulos en otros idiomas debe llevar al investigador a incluir el título en la carpeta de seleccionados para que sea profundizado en la fase de revisión de resúmenes.

Nota: el investigador puede recurrir a atajos para la selección, por ejemplo, resaltar a través de la opción 'búsqueda' una palabra clave que no es relevante en ningún caso para la revisión sistemática. Para esta investigación palabras como "weed", "soybean", "corn", "soil", etc. podrían ayudarnos a descartar títulos donde la investigación esté relacionada con cultivos y similares que no responden las preguntas de investigación de este estudio. Esta estrategia es solo una manera de agrupar referencias y facilitar la selección, pero, el título debe ser leído siempre en su totalidad y proceder de acuerdo a lo anterior.

### Selección de resúmenes

Este paso se realiza desde la carpeta "títulos seleccionados". La mayoría de las referencias han sido importadas con la referencia completa y los resúmenes para facilitar esta fase. Los resúmenes que no se encuentren en la librería deben descargarse por otro medio, por ejemplo, a través de los servicios de biblioteca de la Universidad del Valle o contactando a los autores.

Tanto en EndNote como en Zotero, es posible revisar cada resumen al lado derecho de la biblioteca y proceder a la selección.

Se deben tener en cuenta los criterios de inclusión y exclusión esta vez con más detalle. Algunas veces el resumen permite aclarar si cierto compuesto químico o efecto en salud está relacionado con los criterios de interés. Algunos títulos desplegados en otros idiomas pueden contener los resúmenes en inglés y así proceder a su selección o no.

Los criterios de inclusión y exclusión a tener en cuenta en esta fase son:

Estudio sobre glifosato, roundup, yerbimat, compuestos que lo incluyan o coadyuvantes, Polyoxyethyleneamines, herbicidas, surfactante, etc. (ver tabla 3

Estudio sobre reproducción humana, órganos reproductivos, cualquier enfermedad relacionada o efecto tóxico (ver tabla 4 del documento)



Incluir tipo de estudio: series de caso, estudios de corte transversal y de cohorte prospectiva o retrospectiva, y estudios experimentales como los ensayos clínicos o estudios in vitro, estudios experimentales en animales (In vitro, In vivo) estudios de genotoxicidad

Excluir: memorias o actas de un evento (proceedings), cartas al editor, comentario, editorial, capítulo de libro, revisiones, revisiones sistemáticas, resumen en congreso y otra forma de publicación que no presente

Otros criterios como tipo de estudio o financiamiento por la industria pueden ser vistos en el resumen y ayudar a su selección o descarte.

Los resúmenes seleccionados y los excluidos deben ser almacenados en las carpetas correspondientes.

#### FASE DE ELEGIBILIDAD

Para esta fase, usualmente entre un 70% a 90% de títulos se han descartado. Se procede entonces a la lectura de texto completo de los resúmenes seleccionados desde la carpeta del mismo nombre.

Para esta fase, se debe contar con los documentos en texto completo. EndNote y Zotero cuentan con ayudas para descargarlos automáticamente. Si no está disponible de esta manera se debe contactar a los servicios de biblioteca de la Universidad del Valle, de universidades aliadas o escribir al autor, en este orden.

Se deben tener en cuenta los mismos criterios de inclusión y exclusión que se han contemplado hasta el momento. Esta vez, cada artículo debe ser almacenado en la carpeta correspondiente así:

- Carpeta de estudios elegibles: los que se acepten después de revisados todos los criterios de inclusión y exclusión.

- Carpeta de no disponibles: los que no estuvieron disponibles para ser descargados como texto completo aun después de contactar al autor.
- Carpeta de excluidos financiados por la industria: los estudios que sean hechos o financiados por autores afiliados a la industria privada, ejemplo laboratorios farmacéuticos, Bayer, Monsanto, Pfizer.
- Carpeta de excluidos por agente: aquellos que en el texto completo se descarta sus relaciones con el glifosato, compuestos que lo incluyen o coadyuvantes.
- Carpeta de excluidos por efecto en salud: aquellos que en el texto completo se descarta su relación con los efectos en salud de interés.
- Carpeta de excluidos por diseño: aquellos que no corresponden a estudios observacionales como series de caso, estudios de corte transversal y de cohorte prospectiva o retrospectiva, y estudios experimentales como los ensayos clínicos o estudios in vitro, estudios experimentales en animales (In vitro, In vivo) estudios de genotoxicidad y estudios a nivel microbiano o celular.
- Carpeta de excluidos por forma de publicación: aquellos que no corresponden a investigación original como memorias o actas de un evento (proceedings), cartas al editor, comentario, editorial, capítulo de libro, revisiones, revisiones sistemáticas y resúmenes de congreso. Los resúmenes de congreso se descartan ya que pueden contener solo resultados preliminares, no dan cuenta de una investigación terminada o no han sido revisados por pares para la publicación en su totalidad.
- Carpeta de excluidos por otro efecto: artículos sobre glifosato y otros efectos diferentes a salud, por ejemplo, efecto de una droga sobre efectos del glifosato, procesos fisiológicos no relacionados con el salud reproductiva, efecto en ecosistema no relacionado directamente con salud humana.
- Carpeta de estudios no relevantes: aquellos estudios que no están relacionados ni con el glifosato o sus coadyuvantes ni con la salud reproductiva
- Carpeta de estudios excluidos porque la exposición al glifosato no sucedió en embarazo, etapa perinatal o niñez temprana aunque explore un efecto de salud relevante según el curso de vida, por ejemplo, estudios en Parkinson en los que no se menciona o no es claro si la exposición sucedió en estas etapas de la vida.

Si los artículos han cumplido todos los criterios de inclusión, se verifica la financiación:



Tipo de financiamiento: excluir aquellos financiados total o parcialmente pro empresa privada. Aquellos estudios con colaboraciones no monetarias de empresa privada también deben ser incluidos, por ejemplo, ayuda en edición de artículos, suministro de equipos para conducir la

### ¿Dónde rastrear los principales criterios de inclusión y exclusión?

La lectura de textos completos puede facilitarse si se hace una lectura enfocada de las secciones del texto en relación con los criterios de inclusión. La manera como las revistas publican un estudio puede diferir entre sí y especialmente si se trata de estudios realizados en humanos y /o en animales. La siguiente tabla muestra las posibles secciones de los artículos en relación con el rastreo de criterios de exclusión para facilitar la revisión.

Criterio de exclusión	Sección del artículo
Financiamiento por la industria	-Afiliación de los autores -Conflictos de interés y financiamiento al final del artículo, justo antes de las referencias. -Agradecimientos
Agente diferente al glifosato, compuestos que lo contienen o coadyuvantes	-Introducción, especialmente al final cuando se muestra el propósito, hipótesis o preguntas de investigación. -Métodos; cuando se describe la exposición. *Puede ser necesario ampliar la búsqueda de un término en la web para contrastar sinónimos
Efecto en salud	-Introducción, especialmente al final cuando se muestra el propósito, hipótesis o preguntas de investigación. -Métodos; cuando se describe el resultado esperado -Resultados: cuando se describen uno a uno los resultados obtenidos. -Tablas de resultado -Conclusiones/discusión: cuando el autor ofrece explicaciones a la luz de sus hallazgos (este último es útil para ser rastreado en estudios en animales o in vitro)
Diseño	-Introducción, especialmente al final los autores usualmente mencionan frases como “this review seeks to” o frases similares -Métodos: al principio de esta sección.
Forma de publicación	-Resumen -Introducción *algunas veces los artículos no disponibles corresponden a formas de publicación diferentes al artículo científico lo que se pudo haber reconocido desde fases iniciales del tamizaje.

ARTICULOS INCLUIDOS:

La carpeta de artículos elegibles debe ser socializada entre el equipo investigador. Esto se hace para resolver discrepancias en cuanto a algunos estudios en los que no se está completamente seguro de su inclusión aun después de aplicar toda la secuencia hasta aquí presentada.

Opcionalmente se realiza una revisión de las referencias de los artículos incluidos para rastrear aquellas relevantes que podrían no haber sido recuperadas por las bases de datos o haber sido olvidadas o descartadas por error en las fases de la selección sistemática. Esto se conoce como “citation and reference tracking” y está sujeto a la decisión del equipo investigador. Puede llevar a la inclusión de estudios adicionales. Los estudios definitivos se almacenan en la carpeta de estudios incluidos para proceder a la fase de extracción de datos.

# Anexo 4 Tablas de control de calidad

Criterios generales de calidad y riesgo de sesgo. Adaptado de Schaefer y colaboradores

Estudio	Vía aplicable de exposición	Concentración de exposición conocida/medida	Estudio enmascarado	Medidas de los resultados reportadas	Diseño del estudio suficiente/claramente definido	Cálculo de tamaño de muestra	Variabes de confusión	Prácticas de investigación apropiadas	Total por artículo (Max puntos)
Total por atributo (Max según número de artículos)									

Vía de exposición: 1, vía de exposición reportada. 0, no es claro que ruta de exposición se evaluó. -1, no se puede inferir cual es la via de exposicion

Concentración de exposición conocida/medida: 1, se mide la concentración de la exposición (analítica). 0, Se asume pero no se mide la concentración de la exposición (nominal). -1, no se conoce la concentración de la exposición

Estudio enmascarado: 1, Se especifica que el enmascaramiento fue aplicado. 0, no es claro si fue usado. -1, Se especifica que no fue usado.

Medidas de los resultados reportadas: 1, todas las medidas de resultado fueron reportadas. 0, las medidas de resultado fueron reportadas pero no consistentemente. -1, No fueron reportadas las medidas de resultado.

Diseño del estudio suficiente/claramente definido: 1, diseño del estudio claramente reportado y métodos detallados. 0, diseño del estudio no definido, no se provee información detallada de los métodos. -1, el diseño del estudio tiene fallas obvios en su diseño

Cálculo de tamaño de muestra: 1, se realizó cálculo del tamaño de muestra. 0, no se hizo cálculo de muestra pero parece apropiado. -1, no se calculó la muestra o no parece ser suficiente.

Variabes de confusión: 1, el estudio controla o elimina posibles efectos de variables confusoras. 0, no se identifican variables de confusión o no se abordan. -1, el estudio tiene variables de confusión no analizadas.

Prácticas de investigación apropiadas: El estudio provee detalle suficiente para asumir calidad, uniformidad, consistencia y reproducibilidad. 0, la claridad del estudio no es clara o no se especifica. -1, el estudio carece de un aspecto específico de calidad, uniformidad, consistencia y reproducibilidad.

Criterios de calidad y riesgo de sesgo para los estudios conducidos en humanos. Adaptado de Schaefer y colaboradores, 2017.

Estudio	Comparación apropiada entre grupos*	Seguimiento de los participantes <sup>^</sup>	Relación temporal <sup>β</sup>	Resultados de los estudios consistentes con otra evidencia disponible <sup>γ</sup>	Total por artículo (Max 4 puntos)



# **Anexo 5 Características de los estudios en humanos**

(Página intencionalmente en blanco)

Características generales de los estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática

Autores Año País	Tipo de estudio	Nombre del estudio base y tiempo de seguimiento en años	Número de personas estudiadas	Sexo Femenino % Y rango de edad	Tipo de población y tipo de muestra biológica estudiada	Efecto en salud estudiado (categoría) / Exposición al glifosato directa o indirecta*	Objetivo del estudio
<b>(Arbuckle et al., 2001)</b> Canadá	Transversal	The Ontario Farm Family Health Study	2000 parejas	No reportado sexo o edad	Parejas de agricultores  Ninguna muestra	Aborto espontáneo/ Exposición directa e indirecta	Explorar la ventana crítica de exposición, sitios blancos e interacción entre pesticidas y otros factores de riesgo para aborto espontáneo.
<b>(Aris and Leblanc, 2011)</b> Canadá	Transversal	No aplica	30 gestantes sanas y 39 mujeres sanas	100 Gestantes: 32.4 ± 4.2 No gestantes: 33.9±4.0	Mujeres sanas, gestantes sanas y sus neonatos.  Sangre periférica y de cordón umbilical.	Niveles sanguíneos de glifosato y su metabolito AMPA* y de Glufosinato y su metabolito 3-MPPA**  Exposición indirecta	Investigar si las gestantes están expuestas a alimentos modificados genéticamente y expuestos a pesticidas y si esos tóxicos atraviesan la barrera placentaria.
<b>(Bolognesi et al., 2009)</b> Colombia	Longitudinal	Boyacá: 1 mes Nariño y Valle del Cauca: 4 meses	274	50  30.4 ± 7.8 yr	Parejas en edad reproductiva  Sangre para cultivo de linfocitos	Integridad citogenética Exposición directa e indirecta	Evaluar el potencial de riesgo genotóxico asociado con aspersiones aéreas de mezclas de glifosato
<b>(Camacho and Mejia, 2017)</b> Colombia	Transversal	NA	2947070 visitas médicas por abortos	Femenino No lo reportado por edad	Colombianos que asisten a servicios de salud  No aplica para de muestra biológica	Aborto Exposición indirecta	Determinar la asociación entre aborto y fumigación aérea con glifosato.

Autores Año País	Tipo de estudio	de	Nombre del estudio base Y tiempo de seguimiento en años	Número de personas estudiadas	de	Sexo Femenino % y rango de edad	Tipo de población y tipo de muestra biológica estudiada	Efecto en salud estudiado (categoría) / Exposición al glifosato directa o indirecta*	Objetivo del estudio
(Carmichael et al., 2013) Estados Unidos	Casos y controles	y	NA	Casos: 690 Controles: 2195		0  No aplica	Neonatos entre 1991 y 2004  Ninguna muestra biológica reportada	Hipospadias indirecta  Exposición	Evaluar la asociación entre hipospadias y proximidad a zonas de aplicación comercial de pesticidas durante la etapa temprana del embarazo
(De Roos et al., 2005) Estados Unidos	Cohorte		Agricultural Health Study  Seguimiento de 6,7 (Mediana)	54315		2.7  <40 a 70	Aplicadores registrados de pesticidas en Iowa y Carolina del Norte.  Ninguna muestra biológica reportada	Cáncer Exposición Directa	Determinar la incidencia de cáncer asociada al uso de glifosato entre aplicadores de pesticida en la cohorte "Agricultural Health Study"
<b>(Garry et al., 2002)Estados Unidos</b>	Transversal		NA	536 familias, 1532 hijos		No lo reporta  Menor de 1 año	Aplicadores registrados de pesticidas y sus familias, los hijos nacieron entre 1968 y 1998.  Ninguna muestra biológica	Defectos congénitos, entre ellos síndrome de Marfan, Gangliosidosis, síndrome de Poland y de Down  Desarrollo neurológico y neurocomportamental  Exposición directa de los aplicadores e indirecta de sus familias.	Proveer información detallada en relación a salud reproductiva y de aplicadores de pesticidas y las familias.

<b>Autores Año País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nombre del estudio base y tiempo de seguimiento</b>	<b>Número de personas estudiadas</b>	<b>Sexo Femeni no % Y rango de edad</b>	<b>Tipo de población y tipo de muestra biológica estudiada</b>	<b>Efecto en salud estudiado (categoría) / Exposición al glifosato directa o indirecta*</b>	<b>Objetivo del estudio</b>
<b>(Ling et al., 2018) Estados Unidos</b>	Casos y controles	NA	Pretermino 24693 A termino: 220,297. A termino con bajo peso: 4412, A termino con peso normal: 194732	27.3 Recién nacidos	Neonatos entre 1998 y 2010 en California  Ninguna muestra biológica	Bajo peso al nacer y nacimiento pretermino Exposición indirecta	Evaluar si la exposición prenatal a pesticidas se asocia con parto pretermino y bajo peso al nacer.
<b>(Malagoli et al., 2016) Italia</b>	Casos y controles	NA	Casos: 111 Controles: 444	47.80% 0-14 años	Niños de 0 a 14 años de las provincias italianas de Modena y Reggio Emilia  Ninguna muestra biológica	Leucemia Exposición indirecta	Establecer la asociación entre la proximidad a campos de agricultura y el diagnostico de leucemia infantil.
<b>(Monge et al., 2007) Costa Rica</b>	Casos y controles	NA	Casos: 300 Controles: 579	48.50% 0-14 años	Niños de 0 a 14 años en Costa Rica entre 1995 y 2000  Ninguna muestra biológica	Leucemia Exposición directa	Evaluar la asociación entre ocupación de los padres y el riesgo de leucemia en la descendencia

Autores Año País	Tipo de estudio	Nombre del estudio y tiempo de seguimiento	Número de personas estudiadas	Sexo Femenino % Y rango de edad	Tipo de población y tipo de muestra biológica estudiada	Efecto en salud estudiado (categoría) / Exposición al glifosato directa o indirecta*	Objetivo del estudio
<b>(Parvez et al., 2018)</b> Estados Unidos	Cohorte	Indiana birth cohort	71	100% 18 – 39 años	Gestantes en Indiana  Orina	Tiempo de gestación Alteración del desarrollo fetal  Exposición indirecta	Determinar la prevalencia y los niveles de exposición a glifosato en gestantes y su relación con el tiempo de gestación y crecimiento fetal.
<b>(Paz-Y-Miño et al., 2007)</b> Ecuador	Transversal	NA	24 expuestos y 21 no expuestos	88.90% 14-71 años	Adolescentes y adultos que viven en la frontera con Colombia  Sangre	Daño de ADN Exposición indirecta	Determinar la influencia de la formulación de glifosato utilizado en aspersión aérea en el material genético de la población expuesta.
<b>(Rappazzo et al., 2019)</b> Estados Unidos	Casos y controles	North Carolina Birth defects	Controles: 298548, 152402 masculinos para hipospadia s. Casos: 39 a 1000 dependien do del defecto congénito	49% en controles, en casos variaba entre 0 para hispospadi as y 48% para defecto del septo interatria  Recién nacidos	Recién nacidos en Carolina del Norte entre 2003 y 2005  Ninguna muestra biológica	Diez defectos congénitos: Tres defectos del corazón y defectos estructurales de los sistemas gastrointestinal, genitourinario y musculo esquelético  Exposición indirecta	Establecer la asociación entre defectos congénitos y la exposición a pesticidas.

(Continuación Tabla 1. Características generales de los estudios en humanos incluidos en la revisión sistemática)

<b>Autores Año País</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Nombre del estudio base y tiempo de seguimiento</b>	<b>Número de personas estudiadas</b>	<b>Sexo Femenino % Y rango de edad</b>	<b>Tipo de población y tipo de muestra biológica estudiada</b>	<b>Efecto en salud estudiado (categoría) / Exposición al glifosato directa o indirecta*</b>	<b>Objetivo del estudio</b>
<b>(Sanin et al., 2009)  Colombia</b>	Transversal	NA	2592 (aproximadamente 550 por región)	100% 15 – 48 años	Mujeres sanas de Boyacá, Nariño, Sierra Nevada de Santa Marta, Putumayo, Valle del Cauca.  Ninguna muestra biológica	Tiempo embarazo  Exposición indirecta	a Determinar la asociación entre tiempo a embarazo y la residencia en 5 zonas geográficas diferentes con niveles diferentes de exposición a aspersión aérea de glifosato.
<b>(Shaw, 2017) Estados Unidos</b>	Reporte de caso	NA	3	33%  47 meses	Trillizos con niveles elevados de glifosato, autismo (varones), y retraso en desarrollo (Niña) y sus padres  Orina	Autismo Exposición indirecta	Describir 2 casos de autismo y 1 caso de sospecha de convulsiones
<b>(Shrestha et al., 2018a)  Estados Unidos</b>	Cohorte	Agricultural Health Study	33698	2%	Aplicadores de pesticidas en Carolina del Norte y Iowa.  Ninguna muestra biológica reportada	Hipotiroidismo Exposición directa	Explorar la asociación entre el uso de pesticidas e incidencia de hipotiroidismo

Autores Año País	Tipo de estudio	Nombre del estudio base y tiempo de seguimiento	Número de personas estudiadas	Sexo Femenino % Y rango de edad	Tipo de población y tipo de muestra biológica estudiada	Efecto en salud estudiado (categoría) / Exposición al glifosato directa o indirecta*	Objetivo del estudio
<b>(von Ehrenstein et al., 2019)</b> Estados Unidos	Casos y controles	NA	Casos: 33921 Controles: 339210	Aproximadamente 17%  No reportada	Niños de California  Ninguna muestra biológica reportada	Autismo  Exposición indirecta	Explorar la asociación entre exposición a pesticidas y desarrollo de trastorno del espectro autista.
<b>(Weselak et al., 2007)</b> Canadá	Cohorte retrospectiva	Ontario Farm Family Health Study	3405	No reportada	Niños de Ontario hijos de agricultores  Ninguna muestra biológica reportada	Asma, tos crónica o alergia  Exposición directa (granjeros)	Explorar la asociación entre la exposición a pesticidas y el desarrollo de asma, alergia o tos persistente

# **Anexo 6 Características de los estudios en animales**

(Página intencionalmente en blanco)

Características de los estudios en animales, primer set de datos

Autores	Animal estudiado/especie	Estadio de exposición	Dinámica experimental	Número de Expuestos	Número de Controles	Sexo	Edad de exposición
<b>(Abarikwu et al., 2015). Nigeria</b>	Rata wistar	Adultos	Animales expuestos a glifosato (5mg/kg) o a una combinación de glifosato + atrazina (12,5mg/kg), 3 veces por semana durante 52 días cuando se sacrificaron.	10	5	Masculino	4 a 5 semanas
<b>(Alarcon et al., 2019) Argentina</b>	Cordero	Neonatal	Después del nacimiento fueron asignadas al azar. 6 a inyección subcutánea de salina, 5 a inyección subcutánea de 2mg de glifosato/Kg, 6 a solución salina administrada de manera oral y 5 a recibir por vía oral 2mg de glifosato/Kg	10	12	Femenino	1 día
<b>(Almeida et al., 2017) Brasil</b>	Rata wistar	Prenatal	Ratas adultas fueron expuestas a dosis diferentes de herbicida a base de glifosato, paraquat o ambos. La mitad de las ratas expuestas a herbicidas recibieron adicionalmente melatonina. Un grupo recibió salina sin herbicida ni melatonina,	30 (5 a glifosato 500mg/kg, 5 a glifosato 500mg/kg y paraquat 50mg/kg, 5 a glifosato 500mg/kg y melatonina, 10mg/kg de melatonina, 5 a 500mg de glifosato, 50mg/kg de paraquat y	5	Femenino	Adultos de más de 90 días. Desde el día 1 de Gestación hasta el día 7 de gestación

Autores	Animal estudiado/especie	Estadio de exposición	la Dinamica experimental	Número de Expuestos	Número de Controles	Sexo	Edad de exposición
				10mg/kg de melatonina, 5 a 50mg/kg de paraquat y 5 a 50mg/kg de paraquat y 10mg/kg de melatonina.)			
<b>(Beuret et al., 2005)</b> <b>Argentina</b>	Rata wistar	Prenatal	Ratas gestantes fueron expuestas a una solución de glifosato o usadas como controles.	8	8	Femenino	1 día de gesración
<b>(Bonvallet et al., 2018)</b> <b>Francia</b>	Rata wistar	Prenatal	Ratas gestantes fueron expuestas a alimentos contaminados con una mezcla de pesticidas o usadas como controles.	10	10	Femenino	4 día de gestación
<b>Cassault-Meyer E, Gress S, Seralini G, Galeraud-Denis I 2014</b> <b>Francia</b>	Ratas Sprague Dawley	Adultos	Ratas macho adultas fueron expuestas a herbicida o usadas como controles. Animales en cada grupo fueron sacrificados aleatoriamente al final del tratamiento, o 19 o 54 días despues de finalizado.0	15	15	Masculino	60 días

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Cattani D, Oliveira V, Heinz C, Domingues J, Dal-Cim T, Tasca C, Mena F, Zamoner A 2014 Brasil</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes fueron expuestas a agua con 1% de herbicida, las crías fueron expuestas a la misma concentración hasta el día 15, o no expuestas y usadas como controles. Adicionalmente muestras de hipocampo fueron expuestas de manera directa al herbicida.	No dato	No dato	No dato	Día 5 gestacion hasta día 15 posnatal
<b>Cattani D, Acordi P, Kruger M, Benedetti E, De Oliveira P, Heinz C, Concli M, Schroder R, Cubas N, Razzera G, Wilhem D, Zamoner A 2017 Brasil</b>	Rata wistar	Perinatal y hasta la adultez	Ratas gestantes fueron expuestas a agua con 1% de herbicida, las crías fueron expuestas a la misma concentración hasta el día 15 (se sacrificaron algunas) o el día 60 (el resto), o no expuestas y usadas como controles. Adicionalmente muestras de hipocampo fueron expuestas de manera directa al herbicida.	4 hembras embarazadas: 32 crías	4 hembras embarazadas: 32 crías	No dato	Día 5 gestacion hasta día 15 y/o 60 posnatal
<b>Dai P, Hu P, Tang J, Li Y, Li C 2016 China</b>	Ratas Sprague Dawley	Adultos	Ratas macho fueron expuestas a diferentes concentraciones de glifosato o usadas como control, despues de 5 semanas de exposición fueron sacrificadas.	24 (3 dosis diferentes, 8 por grupo)	8	Masculino	56 días

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de exposición</b>	<b>la</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Dallegrave E, DiGiorgio F, Soares R, Drawans J, Dalsenter P, Langeloh A 2003 Brasil</b>	Rata wistar	Prenatal		Ratas gestantes fueron expuestas a agua con diferentes dosis de herbicida(500,750 y 1000 mg/Kg/día), o no expuestas y usadas como controles. Adicionalmente muestras de hipocampo de ratas no expuestas fueron expuestas de manera directa al herbicida de manera ex vivo.	45 expuesto, 15 a 500mg/kg y 14 a 1000mg/Kg	15	Gestantes, las crías fueron de ambos sexos.	Del día 6 al 15 de gestación
<b>Dallegrave E, Mantese F, Oliveira R, Andrade A, Dalsenter P, Langeloh A 2007 Brasil</b>	Rata wistar	Perinatal		Ratas gestantes fueron expuestas a diferentes concentraciones de herbicida durante la gestación y la lactancia o usadas como controles. Las crías fueron seguidas en el tiempo y sacrificadas para determinar el efecto de la exposición	Gestantes: 45 (15 por dosis) Criasmacho día 65: 45 (15 por dosis) Crias macho día 140: 45 (15 por dosis) Crias hembra día 65-70: 45 (15 por dosis) Crias hembra día 140: 45 (15 por dosis)	Gestantes: 15 Crias macho día 65: 15 Crias macho día 140: 15 Crias hembra día 65-70: 15 Crias hembra día 140: 15	Gestantes, crías macho y hembra.	Desde el día 1 de gestación hasta el último día de lactancia.
<b>Daruich J, Zirulnik F, Gimenez M 2000 Argentina</b>	Rata wistar	Prenatal		Ratas fueron expuestas a diferentes dosis de herbicida o usadas como controles, al día 21 de gestación fueron sacrificadas y sus organos y fetos estudiados.	16 (8 por dosis)	14 (8 control normal, 6 control con agua y comida reducido)	Gestantes, crías macho y hembra.	Día 1 a 21 de gestación

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>de Souza J, Letro M, Rodrigues R, Glebocki G, Marino R, Ortega T, Giannocco G, Cotrim I, Dias M, Romano M, Chiapolera M 2017 Brasil</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes fueron expuestas a agua con diferentes dosis de herbicida(5mg y 50mg/kg/día), o no expuestas y usadas como controles.	16 (128 crías, 64 machos)	8 (64 crías, 32 machos)	Femenino , las crías fueron 50% machos que son los que se estudian.	Día 18 prenatal a día 5 posnatal
<b>de Souza J, Laureano R, Hirochi R, Rodrigues R, Carneiro K, Dale I, Regios M, Marino R, Romano M, Monteiro R, Chiamolera M, Giannocco G 2019 Brasil</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes fueron expuestas a agua con diferentes dosis de herbicida(5mg y 50mg/kg/día), o no expuestas y usadas como controles.	grupo 5mg/kg/día: 8 ratas, 64 crías, 32 machos. grupo 50mg/kg/día: 8 ratas, 64 crías, 32 machos	8 gestantes, 64 crías, 32 machos	Las gestantes femenino, las crías 50% machos que son los que se estudian.	90 días en las madres, del día 18 prenatal al día 5 posnatal.
<b>Dechartes J, Pawluski J, Gueguen M, Jablaoui A, Maguin E, Rhimi M, Charlier T 2019 Francia</b>	Ratas Dawley	Sprague Adultos gestantes	Ratas gestantes fueron expuestas a glifosato puro 5mg/kg/día o herbicida a base de glifosato 5mg/kg/día, no expuestas y usadas como controles	14 en total, 7 gestantes a glifosato y 7 gestantes a herbicida	7 gestantes	Gestantes femeninas	Edad desconocida. Día 9 de gestación a día postparto 22.

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Gallegos C, Bartos M, Bras C, Gumilar F, Antonelli M, Minetti A 2016 Argentina</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes fueron expuestas a diferentes concentraciones de herbicida durante la gestación y la lactancia o usadas como controles. Las crías fueron seguidas en el tiempo y sacrificadas para determinar el efecto de la exposición	20 gestantes, 10 en cada grupo. 10 crías de cada sexo por grupo por experimento.	10 gestantes, 10 crías de cada sexo por experimento	Gestantes femeninas, crías de ambos sexos.	Edad adultos entre 90 y 120 días, expuestos desde el día 1 gestacional hasta el día 21 posnatal.
<b>Gallegos C, Baier C, Bartos M, Bras C, Dominguez S, Monaco N, Gumilar F, Gimenez M, Minetti A 2016 Argentina</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes fueron expuestas a diferentes concentraciones de herbicida durante la gestación y la lactancia o usadas como controles. Las crías fueron seguidas en el tiempo y sacrificadas para determinar el efecto de la exposición	20 gestantes, 10 en cada grupo. 5 crías de cada sexo por grupo por experimento bioquímico, 10 crías de cada sexo por grupo en la prueba de memoria.	10 gestantes, 5 crías por sexo para las pruebas bioquímicas, 10 crías de cada sexo para prueba de memoria	Gestantes femeninas, crías de ambos sexos.	Edad adultos entre 90 y 120 días, expuestos desde el día 1 gestacional hasta el día 21 posnatal.
<b>Guerrero M, Milesi M, Ingaramo P, Luque E, Varayoud J 2016 Argentina</b>	Rata wistar	Neonatal	Ratas recién nacidas fueron expuestas a herbicida desde el día 1 al día 7 posnatal, o usadas como controles.	16 (8 al día 8 y 8 al día 21)	16 (8 al día 8 y 8 al día 21)	femenino	Día 1 a día 7 posnatal.
<b>Guerrero M, Milesi M, Luque E, Varayoud J 2017 Argentina</b>	Rata wistar	Neonatal	Ratas recién nacidas fueron expuestas a herbicida desde el día 1 al día 7 posnatal, o usadas como controles. Al día 21 posnatal (destete) fueron sometidas a ooforectomía para evitar la exposición a estrógeno endógeno y sometidas a tratamiento con estrógeno	7	8	Femenino	Día 1 a día 7 posnatal.

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Hamdaoui L, Naifar M, Rahmouni F, Harrabi B, Ayadi F, Sahnoun Z, Rebai T 2017 Tunez</b>	Rata no especificada	Adultos	Ratas adultas fueron expuestas a dos dosis diferentes de herbicida a base de glifosato durante 60 días o usadas como controles para evaluar el efecto sobre el ovario y los niveles sericos de estradiol.	24 en total. 12 en el grupo de 0,07 y 12 en el grupo de 0,175 ml/Kg/dia.	6	Femenino	No especificado, pero adultos.
<b>Ingaramo P, Varayoud J, Milesi M, Guerrero M, Muños-de-toro M, Luque E 2016 Argentina</b>	Rata wistar	Neonatal	Ratas recién nacidas fueron expuestas a herbicida desde el día 1 al día 7 posnatal, o usadas como controles. Al día 21 posnatal fueron destetadas y al día 90 se expusieron a machos fértiles, se sacrificaron o al día 9 o 19 post fertilización.	26	30	Femenino	Día 1 a día 7 posnatal.
<b>Ingaramo P, Varayoud J, Milesi M, Guerrero M, Muños-de-toro M, Luque E 2017 Argentina</b>	Rata wistar	Neonatal	Ratas recién nacidas fueron expuestas a herbicida desde el día 1 al día 7 posnatal, o usadas como controles. Al día 21 posnatal fueron destetadas y al día 90 se expusieron a machos fértiles, se sacrificaron o al día 9 o 19 post fertilización.	24	30	Femenino	Día 1 a día 7 posnatal.
<b>Ji,H, Xu L, Wang Z, Fan X, Wu L 2017 China</b>	Ratones ICR (Institute of Cancer Research ICR mice)	Perinatal	8 ratones gestantes, 8 crías	8 gestantes, 8 crías	8 gestantes, 8 crías	Crias masculino y femenino	Gestantes: 9 a 11 semanas. Crias: Gestación D14 hasta el día 7 posnatal

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de exposición</b>	<b>la</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Jiang X, Zhang N, Yin L, Zhang W, Han F, Liu W, Chen H, Cao J, Liu J 2018 China</b>	Ratones Kunming	Adultos		Ratones adultos fueron expuestos a 3 diferentes concentraciones de herbicida durante 35 días o usados como controles. Adicionalmente Celulas de la line GC-32 fueron usadas para evaluar los mecanismos, se expusieron directamente a 3 concentraciones diferentes de glifosato.	24 (8 en cada grupo)	8	Masculino	8 semanas
<b>Joaquim A, Spinosa H, Macrini D, Rodrigues A, Ricci E, Artioli T, Moreira N, Suffredini I, Bernardi M 2012 Brasil</b>	Ratones BALB/c	Adultos		Ratones adultos fueron expuestos a herbicida o usados como controles. En Exp 1 se dividieron en 4 grupos, 3 de los cuales eran grupos de exposición a diferentes dosis de glifosato. En el exp 2 se dividieron en dos grupos, uno expuesto a glifosato	Exp1: 30, 10 por grupo. Exp2: 16	Exp1: 12 Exp2: 16	Exp1: Masculino Exp2: Masculino y Femenino	60 días
<b>Johansson H, Schwartz C, Nielsen L, Boberg J, Vinggaard A, Bahl M, Svingen T 2018 Dinamarca</b>	Ratas Sprague Dawley	Adultos		Ratas machos fueron sometidas a diferentes concentraciones de glifosato puro o en formulación comercial , o usadas como controles.Después de 2 semanas de exposición fueron sacrificados.	30. 10 a 10 glifosato 2,5mg/kg/dia, 10 a glifosato 25mg/kg/dia y 10 a Glifonova a 25mg/kg/dia		Masculino	5 semanas

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>		<b>Estadio de exposición</b>	<b>la</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Kubsad D, Nilsson E, King S, Sadler I, Beck D, Skinner M 2019 Estados Unidos</b>	Ratas Dawley	Sprague	Prenatal y transgeneracional		Se le administro a ratas gestantes 25mg/kg/día de glifosato desde el día 8 al 14 de gestacion o una solución de PBS o DMSO a los controles. Se evalua la progenie hasta 2 generaciones (F1 expuestos prenatalmente, F2 críasde expuestos prenatalmente y F3 expuestos transgeneracionalmente).	Entre 25-50 de cada sexo	Entre 25-50 de cada sexo	Ambos	F1: Prenatal entre los días 8 y 14 de gestacion. F2 y F3 no expuestos directamente
<b>Lorenz V, Milesi M, Guerrero M, Luque E, Varayoud J 2019 Argentina</b>	Rata wistar		Perinatal		Ratas fueron expuestas a herbicida desde el día 9 de gestación hasta el día 21 postnatal (destete), o usadas como controles. El día 90 fueron expuestas a machos fertiles y sacrificadas al día 5 de gestacion.	8	8	Femenino	Día 9 gestacional a día 21 posnatal
<b>Manservisi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, Manservigi M, Spinaci M, Galeati G, Mantovani A, Lorenzetti S, Miglio R, Martino A, Mobjerg D, Perry M, Swan S, Chen J, Belpoggi F 2019 Italia</b>	Ratas Dawley	Sprague	Adultos (gestación) y Perinatal		Ratas fueron expuestas a herbicida o glifosato solo desde el día 6 de gestación hasta el día 28 (destete) o usados como controles. 5 días pos-destete las gestantes fueron sacrificados, con respecto a las crías, 16 de cada grupo fueron sacrificadas a las 6 semanas y 20 de cada grupo fueron sacrificadas a las 13 semanas.	16 gestantes, 72 crías (36 a herbicida y 36 a glifosato)	8 gestantes, 36 crías	Gestantes, crías y Femenino masculino	Gestantes de 24 semanas, glifosato o herbicida del día 6 gestacional al día 28 posnatal

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Mao Q, Manservisi F, Panzacchi S, Mandrioli D, Menghetti I, Vornoli A, Bua L, Falcioni L, Lesseur C, Chen J, Belpoggi F, Hu 2018 Italia</b>	Ratas Sprague Dawley	Adultos (gestación) y Perinatal	Ratas fueron expuestas a herbicida o glifosato solo desde el día 6 de gestación hasta el día 28 (destete) o usados como controles. 5 días pos-destete las gestantes fueron sacrificados, con respecto a las crías, 16 de cada grupo fueron sacrificadas a las 6 semanas y 20 de cada grupo fueron sacrificadas a las 13 semanas. Materia fecal fue recolectada de las gestantes y de las crías.	16 gestantes, 72 crías (36 a herbicida y 36 a glifosato)	8 gestantes, 36 crías	Gestantes, crías y Femenino masculino	Gestantes de 24 semanas, glifosato o herbicida del día 6 gestacional al día 28 posnatal
<b>Martínez M, Ares I, Rodríguez J, Martínez M, Martínez M, Anadón A 2018 Espana</b>	Rata wistar	Adultos	Ratas machos fueron sometidas a diferentes concentraciones de glifosato puro o usadas como controles. Después de 2 semanas de exposición fueron sacrificados.	24 (4 grupos de 6)	6	Masculino	Adultos 60 días

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Milesi M, Lorenz V, Pacini G, Repetti M, Demonte L, Varayoud J, Luque E. 2018 Argentina</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes (F0) fueron expuestas a dos diferentes dosis de herbicida o usadas como controles. La progenia F1 al día 90 fue expuesta a machos fértiles para medir parámetros reproductivos. F1 fue sacrificada el día 19 de gestación para evaluar parámetros reproductivos, así como los parámetros feto-placentarios de F2.	F0:14, 7 en cada grupo. F1: 40, 20 en cada grupo	F0: 7 F1: 25	Femenino	Perinatal del día 9 al 21 posnatal
<b>Nardi J, Bonamigo P, Koeppe C, Dallegrove E, Bainy M, Rossato L. 2017 Brasil</b>	Rata wistar	Prepuber	Ratas machos fueron expuestas a leche de suya con o sin suplementación de glifosato durante el estadio prepuberal.	10 (5 solo Salina, 5 leche de soya )	10 (5 a leche de soya y glifosato 50mg/Kg/día y 5 a leche de soya y glifosato 100mg/Kg/día)	Masculino	23 días
<b>Owagboriaye F, Dedeke G, Ademolu K, Olujimi O, Ashidi J, Adeyinka A. 2017 Nigeria</b>	Ratas albinas	Adultos	Ratas macho fueron expuestas a herbicida a 3 concentraciones diferentes o usadas como controles.	24 (8 en cada grupo)	8	Masculino	Adultos
<b>Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, Lopez S, Carrasco A. 2010 Argentina</b>	Xenopus y pollos	Embrionario	Embriones de xenopus y pollos fueron expuestos a diferentes dosis de herbicida	No es claro	No es claro	No dato	Xenopus: Estadio de dos celulas Pollos: No es claro
<b>Pham T, Derian L, Kervarrec C, Kernanec P, Jegou B, Smagulova F, Gely-Pernot A. 2019 Francia</b>	Ratones suizos	Perinatal	Ratones gestantes fueron expuestas a diferentes concentraciones de glifosato o herbicida. Las crías macho fueron sacrificadas a los 5, 20, 35 días u 8 meses.	5 por momento de evaluación por dosis (20 por dosis). 3 dosis de glifosato (60) y	5 por momento de evaluación (20)	Masculino	Desde el día embrionario 10,5 y el día 20 posnatal (destete)

Autores	Animal estudiado/especie	Estadio de exposición	Dinámica experimental	Número de Expuestos	Número de Controles	Sexo	Edad de exposición
				3 diferentes dosis de herbicida (60)			
<b>Razi M, Najafi G, Feyzi S, Karimi A, Shahmohamadloo S, Nejati V 2012</b> Iran	Rata wistar	Adultos	Ratas macho adultas fueron expuestas a glifosato y sacrificadas a los 10, 20, 30 o 40 días de exposición continua. Fueon comparadas con controles.	32 (8 por grupo)	16	Masculino	Adultos, 8 semanas
<b>Romano R, Romano M, Bernardi M, Furtado P, Oliveira C 2009</b> Brasil	Rata wistar	Prepuber	Ratas macho fueron expuestas a herbicida a 3 concentraciones diferentes de herbicida o usadas como controles.	5mg = 17, 50mg=18 y 250mg=16	18	Masculino	Prepuberal entre el día 23 y 53 posnatal
<b>Romano M, Romano R, Dalazen L, Wishiewski P, Antonelo D, Bargi P, Vlau P, Bernardi M, Nunes M, Alveranga C 2012</b> Brasil	Rata wistar	Perinatal	Ratas gestantes fueron expuestas a herbicida entre el día 18 de gestación y el día 5 posnatal	Entre 4 y 12 por grupo según el experimento.	Entre 4 y 12 por grupo según el experimento.	Masculino	Día 18 prenatal a día 5 posnatal
<b>Teleken J, Zawoski E, Marmentitni C, Moi M, Aparecida R, Lucinei B, Porto E y Bonfleur L 2019</b> Brasil	Ratones C57B1/6	Perinatal	Ratones hembra fueron expuestos a herbicida desde el día 4 de gestación hasta el día del destete o usadas como controles. Las crías macho (F1)	8 gestantes, 8 crías	12 gestantes, 12 crías.	Masculino	Desde el día de gestación 4 hasta el destete (día 30 posnatal)

<b>Autores</b>	<b>Animal estudiado/especie</b>	<b>Estadio de la exposición</b>	<b>Dinamica experimental</b>	<b>Número de Expuestos</b>	<b>Número de Controles</b>	<b>Sexo</b>	<b>Edad de exposición</b>
<b>Upadhyay J, Rana M, Singh S, Rana A, Durgapal S, Juyal V 2019 India</b>	Rata wistar	Perinatal	Ratas hembras fueron expuestas a glifosato o carbendazim durante toda la gestación o usadas como controles.	12 gestantes (6 a carbendazim y 6 a glifosato) y 10 crías (5 a cabendozim y 5 a glifosato)	6 gestantes y 5 crías	Femenino, crías de ambos sexos	Desde el día 1 hasta el último día de gestación
<b>Varayoud J, Durando M, Ramos J, Milesi M, Ingaramo Muñoz-de-toro M, Luque E 2017 Argentina</b>	Rata wistar	Adultos	Ratas adultas fueron ooforectomizadas fueron expuestas a diferentes concentraciones de herbicida, estrógeno o usadas como controles.	24, Herbicida a 0,5, 5 o 50mg/kg/día (n=8 por grupo)	Salina (n=7), Estrogeno a dosis uterotroficar (n=8), Estrogeno a dosis no euterotrofica (n=8)	Female	Adultos
<b>Yousef M, Salem M, Ibrahim H, Helmi S, Seehy M, Bertheussen 1995 Pais Desconocido</b>	Conejo Blanco de Nueva Zelanda	Adultos	Conejos fueron expuestos a diferentes dosis de pesticidas o usados como controles. Se siguieron por 6 semanas antes de la exposición, luego 6 semanas de exposición y 6 semanas post exposición.	8 (4 a dosis bajas y 4 a altas)	4	Masculino	8 meses
<b>Yu N, Tong Y, Zhang D, Zhao S, Fan X, Wu L, Ji H 2018 China</b>	Ratones ICR (Institute of Cancer Research ICR mice)	Perinatal	Ratones en gestación fueron divididos en dos grupos, un grupo se expuso a herbicida a base de glifosato y el otro fue control. Al día 28 posnatal se sacrificaron a 8 crías macho en cada grupo.	8 gestantes, 8 crías macho	8 gestante, 8 crías machos	Gestantes femeninas, crías macho	Materna: 9 a 11 semanas. Crías: Desde el día 14 prenatal hasta el día 7 posnatal.



Características de los estudios en animales. Segundo set de datos

Autores	Efecto toxico	Espécimen clínico analizado	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	de Glifosat o solo	Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)	Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)
<b>Abarikawu Col, Akiri Durojaiye Adenike A.</b>	<b>O, O, A,</b> Niveles de testosterona, FSH y LH, estrés oxidativo en testiculos, actividad de la enzima 3B hidroxisterol dehidrogenasa y calidad espermática.	Sangre, testiculos, epididimo, prostata y glándulas seminales.	Evaluación del efecto de glifosato y altrazina en Niveles de testosterona, FSH y LH, estrés oxidativo en testiculos, actividad de la enzima 3B hidroxisterol dehidrogenasa y calidad espermática.	Directa (Oral)	SI	NO	SI

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosato solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Alarcon R, Ingaramo P, Rivera O, Dioguardi G, Repetti M, Demonte L, Milesi Mercedes, Varayoud J, Muñoz de Toro M, Luque E</b>	Estructura ovarica y funcionalidad del ovario y del utero.	Suero, Ovarios y cuernos uterinos.	Evaluación del efecto de la exposición neonatal a una dosis baja de herbicidas a base de glifosato en los ovarios y utero de corderos un mes después de finalizada la exposición.	Directa (Oral y subcutánea)	NO	SI	NO
<b>Almeida L, Coelho A, Soares A, Magliano F, da Silva V, Vieira L, Wanderley V</b>	Alteración de estrés oxidativo y alteración del funcionamiento uterino.	Higado y utero.	Determinar el efecto de la administración de melatonina a ratas gestantes expuestas a herbicida.	Directa (oral)	NO	SI	SI
<b>Beuret C, Zirulnik F, Gimenez M</b>	Estrés oxidativo en gestantes y fetos	Suero materno, higado materno y fetal.	Evaluar el estrés oxidativo causado por glifosato en ratas gestantes y sus fetos.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Bonvallet N, Canlet C, Blas-Y-Estrada F, Gautier R, Tremblay-Franco M, Chevolleau S, Cordier S, Cravedi J</b>	Cambios en metabolitos en ratas embarazadas y sus fetos despues de la exposición a una combinación de pesticidas	Orina al día 15, sangre de ratas al día 21 y fetos.	Evaluar el efecto de una mezcla de pesticidas en ratas embarazadas.	Directa (Oral)	NO	NO	SI
<b>Cassault-Meyer E, Gress S, Seralini G, Galeraud-Denis I</b>	Alteración de la expresión genetica, parametros espermaticos o estructura de los testiculos.	Testiculos epididimo.	y Determinar el efecto de una exposición aguda a glifosato en la función reproductiva de ratas machi		NO	SI	NO
<b>Cattani D, Oliveira V, Heinz C, Domingues J, Dal-Cim T, Tasca C, Mena F, Zamoner A</b>	Neurotoxicidad	Hipocampo	Determinar si el herbicida a base de glifosato genera neurotoxicidad en el hipocampo de ratas inmaduras.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>Glifosato solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Cattani D, Acordi P, Kruger M, Benedetti E, De Oliveira P, Heinz C, Concli M, Schroder R, Cubas N, Razzera G, Wilhem D, Zamoner A</b>	Neurotoxicidad	Hipocampo	Evaluar si los efectos neurotoxicos de la exposición prenatal y posnatal temprana persisten durante la edad adulta.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Dai P, Hu P, Tang J, Li Y, Li C</b>	Alteración de organos reproductivos y producción hormonal	de Sangre, testiculos, epididimo, prostata y glándulas seminales.	Determinar si glifosato tiene una influencia directa en los mecanismos de estrés oxidativo en el sistema reproductor masculino de ratas.		SI	NO	NO
<b>Dallegrave DiGiorgio Soares Drawans Dalsenter Langeloh A</b>	E, Mortalidad materna y malformaciones fetales. F, R, J, P,	Organos de las gestantes y de los fetos.	Evaluar el potencial teratogenico de la administración subcronica del herbicida Roundup.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

Autores	Efecto toxico	Espécimen clínico analizado	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	de Glifosat o solo	Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)	Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)
<b>Dallegrave Mantese Oliveira Andrade Dalsenter Langeloh A</b>	<b>E,</b> Alteración de organos reproductivos y producción hormonal	de Sangre, testiculos, epididimo, prostata y glándulas seminales. Uteros ovarios	Determinar si la exposición perinatal a herbicida produce alteración del sistema reproductivo.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Daruich Zirulnik Gimenez M</b>	<b>J,</b> Alteración del metabolismo en gestantes y crías expuestas a herbicida.	Corazón, hígado y cerebro de gestantes y crías.	Estudiar la actividad de enzimas de la vía de generación de NADPH, isocitrato deshidrogenasa, glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa en el hígado, corazón y cerebro de ratas gestantes y sus fetos expuestos a herbicida.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>Glifosato solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formulas (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>de Souza J, Letro M, Rodrigues R, Glebocki G, Marino R, Ortega T, Giannocco G, Cotrim I, Dias M, Romano M, Chiarpolera M</b>	Disrupción del eje hipotalamo hipofisiario tiroides y metaboloma.	Sangre, hipotalamo, pituitaria, hígado y corazón.	Evaluar el impacto potencial de un herbicida comercial en el eje hipotalamo-hipofisis-tiroides para establecer el riesgo de disrupción endocrina.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>de Souza J, Laureano R, Hirochi R, Rodrigues R, Carneiro K, Dale I, Regios M, Marino R, Romano M, Monteiro R, Chiamolera M, Giannocco G</b>	Estrés oxidativo a nivel de cerebelo y corteza cerebral, así como alteración de metabolitos sericos.	Cerebelo, corteza y suero.	Evaluar la expresion de genes relacionados a estrés oxidativo e inflamación en la corteza y cerebelo de ratas macho posteior a inflamación perinatal de herbicida.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Dechartes J, Pawluski J, Gueguen M, Jablaoui A, Maguin E, Rhimi M, Charlier T</b>	Alteración del comportamiento materno, plasticidad neuronal y la microbiota materna.	Cerebro, suero y heces.	Evluar el potencial efecto de dosis relativamente bajas de glifosato y herbicida a base de glifosato en comportamiento y neuroplasticidad materna.	Directa (Oral)	SI	SI	NO
<b>Gallegos C, Bartos M, Bras C, Gumilar F, Antonelli M, Minetti A</b>	Alteración del comportamiento de las crías.	Ninguno	Evaluar el efecto neurocomportament al de la exposición crónica a herbicidas a base de glifosato.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosato solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Gallegos C, Baier C, Bartos M, Bras C, Dominguez S, Monaco N, Gumilar F, Gimenez M, Minetti A</b>	Peroxidación lipídica, actividad antioxidante u actividad enzimática, prueba de memoria.	Cerebro	Describir los mecanismos subyacentes a la neurotoxicidad causada por la exposición crónica a un herbicida comercial.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Guerrero Milesi Ingaramo luque Varayoud J</b>	Alteración de morfología, proliferación y expresión de proteínas en el útero.	Útero	Evaluar el efecto de la exposición neonatal a herbicida en la morfología, proliferación y expresión de proteínas uterinas.	Directa (subcutánea)	NO	SI	NO
<b>Guerrero Milesi M, Luque E, Varayoud J</b>	Niveles séricos de estrógenos, alteración de morfología, proliferación y expresión de proteínas en el útero (receptor de	Suero y útero.	Evaluar el efecto de una dosis baja de herbicida en la sensibilidad uterina a un estímulo estrogénico prepuberal.	Directa (subcutánea)	NO	SI	NO

Autores	Efecto toxico	Espécimen clínico analizado	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	de Glifosat o solo	Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)	Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)
	estrogenos y proteínas moduladas por estrogenos).						
<b>Hamdaoui L, Naifar M, Rahmouni F, Harrabi B, Ayadi F, Sahnoun Z, Rebai T</b>	Producción de hormonas, función ovarica uy estrés oxidativo en ovarios.	Suero y ovario derecho	Evaluar el efecto de exposición subcrónica a dos diferentes dosis de herbicida en el sistema reproductivo femenino.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Ingaramo P, Varayoud J, Milesi M, Guerrero M, Muños-de-toro M, Luque E</b>	Niveles hormonales, función ovarica y reproductiva, marcadores ovaricos y uterinos.	Suero, ovarios y utero.	Evaluar el efecto de la exposición neonatal a herbicida en los parametros reproductivos de ratas y el proceso endocrino de decidualización.	Directa (subcutánea)	NO	SI	NO

Autores	Efecto toxico	Espécimen clínico analizado	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	de Glifosato solo	Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)	Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)
Ingaramo P, Varayoud J, Milesi M, Guerrero M, Muños-de-toro M, Luque E	Alteración de la expresión de Wnt5a y B catenina.	Utero	Evaluar el efecto de la exposición neonatal a herbicida en el desarrollo y función uterina de manera aguda, en el periodo prepuberal y durante la gestación.	Directa (subcutánea)	NO	SI	NO
Ji,H, Xu L, Wang Z, Fan X, Wu L	Alteración de la expresión de microRNA en corteza prefrontal	Cerebro	Evaluar el efecto de la exposición perinatal de glifosato en la expresión de microRNA en la corteza prefrontal de ratones	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Jiang X, Zhang N, Yin L, Zhang W, Han F, Liu W, Chen H, Cao J, Liu J</b>	Alteración de parametros espermaticos, morfologia de los tubulos seminiferos y detección de celulas apoptoticas.	Testiculos y celulas germinales inmortalizados.	Evaluar el papel de la apoptosis en la toxicidad reproductiva del herbicida Roundup en el sistema reproductivo masculino.	Directa (Oral) y aplicación directa en el cultivo celular.	NO	SI	NO
<b>Joaquim Spinosa Macrini Rodrigues Ricci E, Artioli T, Moreira Suffredini Bernardi M</b>	Alteración del comportamiento.	Ninguno	Evaluar el efecto de la intoxicación aguda por herbicida a base de glifosato en el comportamiento de ratones.	Directa	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Johansson H, Schwartz C, Nielsen L, Boberg J, Vinggaard A, Bahl M, Svingen T</b>	Alteración en la producción de hormonas testiculares, histología y expresión de proteínas.	Testiculos	Determinar el efecto de la exposición de glifosato como un compuesto activo o como parte de una formulación comercial en la función androgenica de ratas adultas.	Directa (Oral)	SI	SI	NO
<b>Kubsad D, Nilsson E, King S, Sadler I, Beck D, Skinner M</b>	Transmision transgeneracional de patologias y mutaciones epigeneticas.	Ovarios, prostata, riñones y testiculos.	Examinar la influencia de glifosato en la transmision de patologias y mutaciones epigeneticas espermaticas.	Directas (Oral), al	SI	NO	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Lorenz V, Milesi M, Guerrero M, Luque E, Varayoud J</b>	Alteración de la expresión del receptor de estrógeno alfa.	Utero	Evaluar el efecto de la exposición perinatal a herbicida en la regulación transcripcional del gen del receptor de estrógeno alfa.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Manservisi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, Manservigi M, Spinaci M, Galeati G, Mantovani A, Lorenzetti S, Miglio R, Martino A, Mobjerg D, Perry M, Swan S, Chen J, Belpoggi F</b>	Alteración del sistema reproductivo y endocrino.	Gestantes: glandulas mamarias, vagina, utero y ovarios. Crias: Citología vaginal, glandulas mamarias, tiroides, paratiroides, adrenales, vejiga, prostata, prostata, vesicula seminal, testiculos.	Determinar si la exposición a herbicida a una dosis de glifosato considerada segura afecta el desarrollo y el sistema endocrino a través de diferentes estadios de la vida.	Directa (Oral)	SI	SI	NO

Autores	Efecto toxico	Espécimen clínico analizado	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	de Glifosat o solo	Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)	Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)
<b>Mao Q,</b> <b>Manservisi F,</b> <b>Panzacchi S,</b> <b>Mandrioli D,</b> <b>Menghetti I,</b> <b>Vornoli A, Bua L,</b> <b>Falcioni L,</b> <b>Lesseur C, Chen J,</b> <b>Belpoggi F, Hu J</b>	Alteración de microbiota	Heces	Determinar si la exposición a herbicida a una dosis de glifosato considerada segura afecta el microbioma.	Directa (Oral)	SI	SI	NO
<b>Martínez M, Ares I,</b> <b>Rodriguez J,</b> <b>Martínez M,</b> <b>Martínez M,</b> <b>Anadón A</b>	Alteración en neurotransmisores.	Cerebro: Hipocampo, corteza prefrontal, hipotalamo. Estriado y cerebrop medio.	Determinar el efecto de glifosato en los niveles de dopamina, norepinefrina y serotonina, sus metabolitos y recambio en el estriado, hipocmpo, corteza prefrontal, hipotalamo y cerebro medio.	Directa (Oral)	SI	NO	NO

Autores	Efecto toxico	Espécimen clínico analizado	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	de Glifosat o solo	Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)	Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)
Milesi M, Lorenz V, Pacini G, Repetti M, Demonte L, Varayoud J, Luque E.	Alteración de parametros reproductivos F1 y fetoplacentarios de F2.	F0: Suero para medir niveles de glifosato Utero. F1: Utero. F2: Utero.	Evaluar el efecto perinatal de la exposición a herbicida en las características reproductivas de los expuestos y los parametros fetoplacentarios de su progenie.	Directa (Oral)		NO	SI
Nardi J, Bonamigo P, Koepe C, Dallegrove E, Bainy M, Rossato L	Alteración de organos reproductivos y producción hormonal	Testiculos, epididimo, prostata, vesiculas seminales y sangre	Determinar la toxicidad reproductiva de una dieta rica en soya, suplementada o no con glifosato, durante el periodo prepuberal.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Owagboriaye F, Dedeke G, Ademolu K, Olujimi O, Ashidi J, Adeyinka A</b>	Alteración de la producción de hormonas, estructura testicular o parametros spermaticos.	Sangre, esperma epididimal y testiculos.	Evaluar el efecto de la exposición a herbicida en las hormonas reproductivas, morfología de los espermatozoides en el epididimo, conteo y motilidad espermetica, sistema de defensa antioxidante y estructura de testiculos	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Paganelli A, Gnazzo V, Acosta H, Lopez S, Carrasco A</b>	Xenopus: La aplicación de herbicida produce disminución de los niveles de slug, krox y N-tubulina. La exposición a glifosato evidencia disminución de la expresión de slug, krox-20 y N-tubulina.	Embriones	Determinar el efecto de la exposición directa a glifosato y herbicidas en embriones de xenopus y pollos.	Directa (subcutánea)	SI	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosat o solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Pham T, Derian L, Kervarrec C, Kernanec P, Jegou B, Smagulova F, Gely-Pernot A</b>	Alteración de la función reproductiva masculina.	Sangre, testiculos, epididimo y vesiculasseminales.	Determinar el impacto de glifosato y herbicida en bajas dosis en la función reproductiva masculina	Directa (Oral)	SI	SI	NO
<b>Razi M, Najafi G, Feyzi S, Karimi A, Shahmohamadloo S, Nejati V,</b>	Alteración del tejido testicular, aumento de la mortalidad espermatocitaria, disminución de la motilidad y anomalías de los niveles de testosterona.	Testiculos	Determinar el efecto de glifosato en las gonadas masculinas.	Directa (Oral)	SI	NO	NO
<b>Romano R, Romano M, Bernardi M, Furtado P, Oliveira C</b>	Alteración de niveles hormonales o morfología de testiculos y glándulas adrenales.	Sangre, testiculos y celulas adrenales.	Evaluar el efecto de la exposición a un herbicida comercial en el desarrollo sexual, niveles hormonales y estructura de los testiculos y glandulas adrenales.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosato solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Romano M, Romano R, Dalazen L, Wishiewski P, Antonelo D, Bargi P, Vlau P, Bernardi M, Nunes M, Alveranga C</b>	Alteración de comportamiento sexual, niveles hormonales, parametros espermaticos.	Sangre, hipofisis, testiculos, vesiculas seminales	Evaluar el comportamiento sexual, niveles hormonales, parametros espermaticos y niveles de transcripción de hormonas en la pituitaria.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Teleken J, Zawoski E, Marmentitni C, Moi M, Aparecida R, Lucinei B, Porto E y Bonfleur L</b>	Alteración del peso, características de los órganos reproductivos, niveles hormonales y parametros espermaticos.	Sangre, testiculos y epididimo.	Evaluar el efecto de la exposición materna a glifosato en la funcionalidad y morfología del sistema reproductor masculino.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Upadhyay J, Rana M, Singh S, Rana A, Durgapal S, Juyal V</b>	Alteración en el peso, bioquímica materna e histopatología de la cría.	Sangre materna, piel y riñones de las crías.	Investigar el efecto de pesticidas en biomarcadores sericos de gestantes e histopatología de las crías.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

<b>Autores</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Espécimen clínico analizado</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>de Glifosato solo</b>	<b>Glifosato como constituyente primario en formula (SI/NO)</b>	<b>Glifosato en mezcla de varios herbicidas (SI/NO)</b>
<b>Varayoud J, Durando M, Ramos J, Milesi M, Ingaramo P, Muñoz-de-toro M, Luque E</b>	Efecto estrogenico	Utero	Determinar si diferentes dosis de herbicidad producian cambios en uteros de adultos ovariectomizados	Directa (subcutánea)	NO	SI	NO
<b>Yousef M, Salem M, Ibrahim H, Helmi S, Seehy M, Bertheussen</b>	Alteración espermatICA	Semen	Determinar el efecto de algunos pesticidas en el rendimiento reproductivo de conejos machos.	Directa (Oral)	NO	SI	NO
<b>Yu N, Tong Y, Zhang D, Zhao S, Fan X, Wu L, Ji H</b>	Alteración de la expresión de RNA circular en el hipocampo de ratones expuestos perinatalmente a glifosato	Hipocampo de crías	Establecer el perfil de expresión de RNA circulares en el hipocampo de ratones expuestos a glifosato.	Directa (Oral)	NO	SI	NO

## **Anexo 7 Características de estudios in vitro**

<b>Autores</b>	<b>País</b>	<b>Estrategia experimental</b>	<b>Tipo de células/tejido</b>	<b>Numero de muestras experimentales</b>	<b>Sexo de procedencia (si ex vivo)</b>	<b>Edad de sujetos de procedencia (si ex vivo)</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>Glifosato solo</b>
<b>Anifandis G, et al. 208</b>	Grecia	Muestras de semen después de 48 a 96 horas de abstinencia. Se comparo la motilidad de los espermatozoides y la funcionalidad de las mitocondrias en muestras expuestas al herbicida comparadas con la muestra del mismo sujeto no expuesta.	Semen humano	66	Masculino	40,21 (SD 6,1)	Motilidad de los espermatozoides y funcionalidad de las mitocondrias	Evaluar el efecto de la exposición directa de celulas espermaticas al herbicida Roundup.	Directa	NO
<b>Anifandis G, et al. 2018</b>	Grecia	Muestras de semen después de 48 a 96 horas de abstinencia. Se comparo la motilidad de los espermatozoides y la fragmentación del ADN en muestras expuestas a glifosato comparadas con la muestra del mismo sujeto no expuestas.	Semen humano	30	Masculino	40,9 (SD1,5)	Motilidad de los espermatozoides y fragmentación del ADN.	Evaluar el efecto de la exposición directa de celulas espermaticas a glifosato.	Directa	SI
<b>de Liz Oliveira V, et al. (2013)</b>	Brasil	Muestras de testiculo de ratas wistar fueron expuestas a diferentes concentraciones de herbicida.	Testiculos de Ratas Wistar	No dato	Masculino	30 días	Necrosis, homeostasis de Calcio, estrés oxidativo.	Evaluar las bases moleculares de la toxicidad por glifosato en testiculos y celulas de sertoli de ratas	Directa	NO

<b>Autores</b>	<b>País</b>	<b>Estrategia experimental</b>	<b>Tipo de células/tejido</b>	<b>Numero de muestras experimentales</b>	<b>Sexo de procedencia (si ex vivo)</b>	<b>Edad de sujetos de procedencia (si ex vivo)</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>Glifosato solo</b>
<b>Halwachs S, et al. 2016</b>	Alemania	Celulas de las lineas MDCKII y MDCKII expresando ABCG2 de la placenta de conejo	Madin-Darby Kidney (MDKII) cells expresando el transportador ABCG2 de placenta del con (MDKII-rbABCG2).	No dato	NA	NA	Inhibicion de rbAGCG2	de Evaluar el transporte activo de pesticidas en linea de placentas.	Directa	SI
<b>Hao Y, et al 2019</b>	China	Celulas de las líneas HepG2, A549 y SH-SY5y fueron expuestas a diferentes formulaciones de glifosato.	Carcinoma hepatico (HepG2), carcinoma alveolar (A549) y neuroblastoma (SH-Sy5Y)	96	NA	NA	Inhibición de celulas de higado, alveolos y nervios.	Evaluar la toxicidad de diferentes formulaciones de glifosato a nivel celular de higado, pulmon y nervios humanos.	Directa	SI
<b>Kwiatkowska M, et al. 2017</b>	Polonia	PBMCs de adultos jovenes fueron usados para evaluar el efecto de exposición directa a glifosato.	PBMC	9	ND	18 a 55	Viabilidad celular, daño de DNA y alteración de metilación del DNA.	Evaluar el impacto de glifosato en el daño de DNA y metilación de DNA humano	Directa	SI
<b>Lioi M, et al. 1997</b>	Italia	Linfocitos de bovinos fueron expuestos a diferentes concentraciones de pesticidas.	Linfocitos	3		2	Genotoxicidad y alteración de actividad enzimatica	Evaluar el efecto citotoxico y la actividad de la enzima glucosa 6 fosfatasa en linfocitos de bovinos, expuestos a pesticidas	Directa	SI
<b>Mar J, et al 2004</b>	Francia	Huevos de erizo de mar fecundados fueron expuestos a diferentes dosis de diferentes herbicidas comerciales	Huevos fertilizados de erizo de mar	ND	NA	NA	Alteración del ciclo celular	Evaluar el efecto en el ciclo celular de diferentes herbicidas comerciales	Directa	NO

<b>Autores</b>	<b>País</b>	<b>Estrategia experimental</b>	<b>Tipo de células/tejido</b>	<b>Numero de muestras experimentales</b>	<b>Sexo de procedencia (si ex vivo)</b>	<b>Edad de sujetos de procedencia (si ex vivo)</b>	<b>Efecto toxico</b>	<b>Objetivo del estudio</b>	<b>Tipo de exposición</b>	<b>Glifosato solo</b>
<b>Martinez A, et al. 2019</b>	C	Celulas pluripotenciales fueron diferenciadas a celulas microvasculares o neuronas, se evaluo permeabilidad a glifosato y efecto en ambas lineas celulares.	IMR90c4 IPSC diferenciadas a BMEC y neuronas	ND	NA	NA	Alteración de permeabilidad celular y viabilidad,	Determinar el efecto de glifosato en la barrera hemato-encefalica	Directa	SI
<b>Mesnager R, et al. 2013</b>	Francia	Celulas de las lines HEK 293, HepG2 y JEG3 fueron expuestas a glifosato, adyuvantes o herbicida.	HEK293, HepG2, JEG3	ND	ND	NA	Alteración de la respiración mitocondrial	Evaluar el efecto toxico de glifosato, sus adyuvantes y herbicidas.	Directa	SI
<b>Monroy et al. 2005</b>	Colombia	Células HT1080 y GM38 fueron expuestas a diferentes concentraciones glifosato durante 24h (citotoxicidad aguda) a 72h (citotoxicidad crónica).	GM38 (fibroblastos) y HT1080 (fibrosarcoma)	ND	ND	NA	Daño genético y reparación	Evaluar la citotoxicidad y genotoxicidad del glifosato en células humanas normales y células humanas de fibrosarcoma.	Directa	SI
<b>Perego et al. 2016</b>	Italia	Se obtuvieron ovarios de bovinos en un matadero local, se cultivaron celulas de la granulosa y de la teca.	Celulas de la granulosa y de la teca.	ND	NA	NA	Alteración de proliferación celular y esteroidogenesis.	Determinar el efecto del glifosato en la función ovarica	Directa	SI
<b>Sivikova K, et al 2006</b>	Eslovaquia	Sangre de bovinos se cultivo para aislar linfocitos, se	Linfocitos	2	Masculino	6-8 meses	Genotoxicidad	Determinar la genotoxicidad de un	Directa	NO

Autores	País	Estrategia experimental	Tipo de células/tejido	Numero de muestras experimentales	Sexo de procedencia (si ex vivo)	Edad de sujetos de procedencia (si ex vivo)	Efecto toxico	Objetivo del estudio	Tipo de exposición	Glifosato solo
		expusieron por 24 o 48 horas a diferentes concentraciones de herbicidas.						herbicida a base de glifosato		
<b>Mesnage et al. 2017</b>	Reino Unido	Celulas de las lineas de ca de mama MCF7, MDA-MB-231, T47D y T47D-Kbluc fueron expuestas a glifosato, herbicidas, adyuvantes o usadas como controles.	MCF7, MDA-MB-231, T47D y T47D-Kbluc	ND	ND	NA	Disruptor endocrino	Evaluar el potencial estrogenico de glifosato, sus adyuvantes y herbicidas comerciales en lineas celulares de cancer de mama.	Directa	SI
<b>Thongprakaisang S, et al. 2013</b>	Tailandia	Celulas T47D, T47D-Kbluc y MDA-MB231 fueron expuestas a diferentes concentraciones de estradiol o glifosato, con o sin presencia de antagonista del receptor de estrógeno.	T47D (ca de mama dependiente de estrogénos), T47D-kbluc (también dependiente de estrogénos) y MDA-MB231 (ca de mama independiente de estrógeno).	ND	ND	NA	Estimulación estrogenica	Evaluar el efecto estrogenico del glifosato	Directa	SI
<b>Zhang J, et al. 2019</b>	China	Oocitos fueron expuestos a diferentes concentraciones de glifosato por 2 o 14 horas, o usados como controles.	Oocitos de ratón	ND	Femenino	ND	Alteración de la función del oocito.	Determinar si la exposición a glifosato afecta el potencial de desarrollo de los oocitos de ratón.	Directa	?

