

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**MANIFESTACIONES SISTÉMICAS POR EXPOSICION AL  
GLIFOSATO EN PERSONAS MAYORES DE 18 AÑOS EN  
ARGENTINA, COLOMBIA, COSTA RICA, BRASIL Y  
ESTADOS UNIDOS DURANTE LOS AÑOS 2014-2019**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA OPTAR POR  
EL GRADO DE LICENCIATURA EN MEDICINA**

**ANA SOFÍA RODRÍGUEZ LEANDRO**

**TUTORA: DRA. LAURA SÁNCHEZ ORTIZ**

**SEDE ARANJUEZ**

**2021**

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>TABLA DE CONTENIDOS</b>	<b>2</b>
<b><i>CAPÍTULO I</i></b>	<b>5</b>
<b>1.Introduccion</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Planteamiento del problema</b>	<b>8</b>
<b>1.2 Formulación de la Pregunta</b>	<b>9</b>
<b>1.3 Objetivos</b>	<b>10</b>
<b>1.3.1 Objetivo general</b>	<b>10</b>
<b>1.3.2 Objetivos específicos</b>	<b>10</b>
<b>1.4 Justificación</b>	<b>11</b>
<b>1.5 Antecedentes</b>	<b>13</b>
<b>1.5.1 Cuadro de Antecedentes</b>	<b>29</b>
<b>1.6 Proyecciones</b>	<b>34</b>
<b><i>CAPÍTULO II</i></b>	<b>35</b>
<b>2.1 Definición de Glifosato</b>	<b>35</b>
<b>2.2 Anatomía de la piel</b>	<b>36</b>
<b>2.3 Fisiología de la piel</b>	<b>38</b>
<b>2.4 Fisiopatología de la piel</b>	<b>39</b>
<b>2.5 Anatomía del Sistema Digestivo</b>	<b>39</b>
<b>2.6 Fisiología del Sistema Digestivo</b>	<b>42</b>
<b>2.7 Fisiopatología del Sistema Digestivo</b>	<b>43</b>
<b>2.8 Anatomía del Riñón</b>	<b>44</b>
<b>2.9 Fisiología del Riñón</b>	<b>46</b>
<b>2.10 Fisiopatología del Riñón</b>	<b>48</b>

<b>2.11 Anatomía del Sistema Linfático</b>	<b>49</b>
<b>2.12 Fisiología del Sistema Linfático</b>	<b>51</b>
<b>2.13 Fisiopatología del Sistema Linfático</b>	<b>54</b>
<b>2.14 Anatomía del Sistema Nervioso</b>	<b>55</b>
<b>2.15 Fisiología del Sistema Nervioso Central</b>	<b>56</b>
<b>2.16 Fisiología del Sistema Nervioso Periférico</b>	<b>57</b>
<b>2.17. Fisiopatología del Sistema Nervioso</b>	<b>58</b>
<b>2.18 Anatomía del Sistema Reprodutor Masculino</b>	<b>63</b>
<b>2.19 Fisiología del Sistema Reprodutor Masculino</b>	<b>63</b>
<b>2.20 Fisiopatología del Sistema Reprodutor Masculino</b>	<b>65</b>
<b>2.21 Anatomía del Sistema Reprodutor Femenino</b>	<b>66</b>
<b>2.22 Fisiología del Sistema Reprodutor Femenino</b>	<b>67</b>
<b>2.23 Fisiopatología del Sistema Reprodutor Femenino</b>	<b>68</b>
<b>2.24. Anatomía del Sistema Cardiovascular</b>	<b>69</b>
<b>2.25. Fisiología del Sistema Cardiovascular</b>	<b>71</b>
<b>2.26. Fisiopatología del Sistema Cardiovascular</b>	<b>73</b>
<b>2.27 Definición de Cáncer</b>	<b>74</b>
<b>2.28 Relación del glifosato y el cáncer</b>	<b>74</b>
<b>2.29 Legislación de los países referentes sobre el uso del glifosato.</b>	<b>75</b>
<b>CAPÍTULO III</b>	<b>78</b>
<b>3. Marco Metodológico</b>	<b>78</b>
<b>3.1 Elaboración de Fuentes de Información</b>	<b>78</b>
<b>3.2 Enfoque de la Investigación</b>	<b>78</b>
<b>3.3 Diseño de la Investigación</b>	<b>78</b>

<b>3.4 Muestreo Cualitativo</b>	<b>79</b>
<b>3.5 Criterio de Inclusión y Exclusión</b>	<b>80</b>
<b>3.5.1 Criterios de Inclusión</b>	<b>80</b>
<b>3.5.2 Criterios de Exclusión</b>	<b>80</b>
<b>3.6 Unidad de Análisis</b>	<b>80</b>
<b>3.6.1 Matriz de Codificación de Investigación con enfoque cualitativo</b>	<b>80</b>
<b>3.7 Fuentes</b>	<b>82</b>
<b>3.7.1 Matriz de Comprobación de Datos</b>	<b>83</b>
<b>3.8 Procedimiento de Recolección de Datos</b>	<b>88</b>
<b>3.9 Procedimiento de Análisis de Datos</b>	<b>89</b>
<b>CAPITULO IV</b>	<b>90</b>
<b>4. Análisis de Resultados</b>	<b>90</b>
<b>CAPITULO V</b>	<b>97</b>
<b>5.1 Conclusiones</b>	<b>97</b>
<b>5.2 Recomendaciones</b>	<b>99</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>100</b>

# CAPÍTULO I

## 1. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, es conocido que el uso de herbicidas ha tenido efectos negativos en la salud de los seres humanos. Estos se han utilizado a través del tiempo en actividades tales como: limpieza de tuberías, eliminación de malezas en la agricultura y limpieza de terrenos en las zonas urbanas.

Uno de estos herbicidas que se utiliza en Costa Rica y del cual no hay mucha información, es el glifosato el cual en sus aplicaciones iniciales se empleó como una sustancia para la limpieza del sarro en calderas, tuberías, etc sin embargo con el tiempo se empezó a utilizar en la agricultura para la eliminación de hierbas y otras malezas y también en la maduración de cultivos transgénicos.

El glifosato fue patentado inicialmente por la empresa química Stauffer en el año 1964, como agente eliminador de sarro, sin embargo, años después científicos de la empresa Monsanto descubrieron las cualidades del herbicida y lo patentaron con el nombre comercial de Roundup. En el año 1985, la empresa Monsanto lanzó al mercado semillas transgénicas, las cuales son resistentes a los efectos negativos del glifosato y las publicitó como tal, lo que generó un incremento notable en las ventas del herbicida a nivel mundial dado que el herbicida no provocaba un impacto negativo sobre las semillas. El aumento del producto agroquímico aumentó en aproximadamente 40%.

Durante el año 2000 la empresa Monsanto perdió la patente sobre el glifosato, por lo que actualmente los mayores productores a nivel mundial del herbicida son los de origen chino.

Actualmente este herbicida está restringido en países como Colombia, algunas ciudades de Argentina, Brasil, Auckland y Christchurch en Nueva Zelanda, Malawi en África, Omán, en Arabia Saudita, Kuwait, Emiratos Árabes Unidos, Bahren y Catar en Medio Oriente, esto para realizar investigaciones más minuciosas sobre las manifestaciones en el ser humano.

Aun cuando estas aplicaciones parecen inofensivas, existen referencias científicas en otros países que demuestran su impacto negativo en la salud del ser humano. Las manifestaciones

que se pueden presentar en el ser humano son: manifestaciones digestivas: vómitos, náuseas, diarrea, Odinofagia, esteatohepatitis no alcohólica, manifestaciones renales: Insuficiencia renal crónica, disminución del volumen urinario incremento de la excreción de sodio, disminución en la concentración plasmática de creatinina, aumento en la concentración de glucosa en orina, hematuria, anuria, alteraciones cardiacas como arritmias y prolongación del segmento QTc, manifestaciones dérmicas como la dermatitis irritativa y una alergia propiamente dicha que genera prurito severo y ampollas, manifestaciones neurológicas: Parkinson, Alzheimer, y Esclerosis Lateral Amiotrófica, manifestaciones del sistema linfático: linfoma no Hodking que genera aumento del tamaño de un ganglio, hígado o bazo aumentado de tamaño, fiebre no asociada a infección, pérdida de peso sin causa conocida, sudoración, escalofríos y fatiga manifestaciones del sistema reproductor masculino: infertilidad y modificación en los parámetros seminales, manifestaciones a nivel de sistema reproductor femenino aumento del número de células del estroma, disminución de los niveles séricos de progesterona provocando infertilidad, inhibición de la enzima aromatasa, lo que genera un desbalance de testosterona- estrógenos, manifestaciones celulares : cáncer: de mama, páncreas, tiroides, piel y riñón.

Es importante para el desarrollo de la tesis conocer la legislación de los países, utilizados como referencia en relación con las prohibiciones que existen el uso del glifosato, así como saber acerca de la asistencia médica que los sistemas de salud dan a los pacientes. En el caso de Argentina en los últimos años el uso de glifosato se ha prohibido en 12 ciudades, mientras que en las otras ciudades en donde no se ha prohibido, se ha realizado una regulación del uso para disminuir las manifestaciones en las personas. En el caso de Colombia por medio de una resolución en el año 2015 se prohíbe el uso del glifosato por aspersión aérea que se utilizaba para la erradicación de cultivos ilícitos. Durante el año 2016 se aprobó de nuevo el uso del glifosato, pero esta vez, para que se utilice de manera terrestre. En cuanto a legislación existente en el sistema de salud para la notificación de intoxicaciones agudas por sustancias químicas, durante el año 2003 se creó un sistema de vigilancia epidemiológica, este fue reglamentado hasta el año 2006 mediante la creación del sistema de vigilancia de eventos en Salud Pública- Sigivila, para definir la vigilancia rutinaria de estas intoxicaciones. Otro de los países utilizados como referencia en la tesis, es Brasil, en donde el uso del glifosato estuvo suspendido por varios años, sin embargo, para el año 2018 se eliminó la orden de prohibición

del uso de este herbicida, esto debido a que mediante estudios realizados no se encontraron alteraciones en el ser humano. En cuanto a la legislación del sistema de salud de este país, no se halla información que especificara el manejo que se les da a las intoxicaciones por esta sustancia.

En Costa Rica la Defensoría de los Habitante brindó al Ministerio de Salud recomendaciones para que emitiera una orden sanitaria por el uso incorrecto del glifosato, ya que se estaba repercutiendo en la salud de los seres humanos. Actualmente este herbicida solo se emplea en la agricultura, si se utiliza en otra actividad o en otro sitio este debe contar con la autorización del Ministerio de Salud y con el respectivo registro sanitario. En cuanto a La legislación del Sistema de Salud, en este existe la boleta VE03 en la cual se notifican intoxicaciones asociadas a los plaguicidas. Las intoxicaciones por plaguicidas se encuentran dentro del grupo D, por lo tanto, esta notificación e investigación no son inmediatas. Por ser una notificación de manera aguda, en este país no existe un manejo posterior a la intoxicación por este herbicida, esto provoca que no se puedan visualizar las manifestaciones crónicas presentes en los pacientes que estuvieron expuestos al glifosato.

Por último, en el caso de Estados Unidos no se encontró información acerca de las prohibiciones del uso y manejo que el Sistema de Salud, hace de este herbicida.

Considerando los efectos negativos que podrían desencadenarse no solamente por el consumo de productos agrícolas manejados con el herbicida; en estudio, sino por los efectos del manejo del mismo, es importante para los profesionales de la salud conocer sobre las manifestaciones sistémicas, de tal manera que se brinde atención de calidad a todo paciente que presente sintomatología por efectos de consumo o contacto con el glifosato y los posibles efectos secundarios.

Es por esta razón que el propósito principal de esta tesis es investigar las manifestaciones sistémicas por exposición al glifosato en las personas mayores de 18 años.

Paralelamente este estudio pretende ser una fuente de consulta para toda persona que necesite información, conocer los efectos del herbicida y el manejo adecuado para evitar complicaciones en la salud a largo plazo.

## **1.1. Planteamiento del Problema**

Los efectos del glifosato en la salud ha sido un tema de controversia alrededor del mundo , ya que existen fuentes de información las cuales por un lado establecen su inocuidad para el ser humano y a su vez otras fuentes de información que lo relacionan con una alta toxicidad que repercute en la salud de las personas.

Se define el glifosato según Roma, (2016) “como un herbicida de amplio espectro descubierto por John E. Franz de Monsanto y vendido por primera vez en 1974.”. (pg. 1).

Según Aranda (2015) las características del glifosato son:

Eliminar maleza o plantas como pastos anuales y perennes, especies leñosas, hierbas de hoja ancha y actúa como un herbicida sistémico de amplio espectro no selectivo en casos de post-emergencia. Es un ácido que se utiliza en forma de sal específicamente como la sal isopropilamina de glifosato, o sal isopropilamina de N-(fosfometil) glicina. Comúnmente en el mercado se conoce como Roundup. (p.72)

Las manifestaciones que se pueden presentar al tener una exposición con el glifosato son: náuseas, vómito, irritación ocular, quemaduras, tos, cefalea, debilidad, malestar general, infertilidad, cáncer, edema pulmonar, daño renal y hepático, alteraciones neurológicas como parkinsonismo y alteraciones cardiacas como las disritmias cardiacas.

La investigación bibliográfica se enfocará en algunos países, entre ellos se encuentran Costa Rica, Colombia, Brasil, y Argentina, en los cuales se han establecido diferentes directrices con respecto al uso del glifosato, esto debido a las repercusiones en la salud humana.

Cabe mencionar que en Costa Rica existe escasas de información sobre las manifestaciones sistémicas que provoca el herbicida.

En el Ministerio de Salud existe una boleta de notificación de intoxicación aguda por plaguicidas la Ve-03, sin embargo, esta no especifica el glifosato como un herbicida.

Para reconocer las manifestaciones del glifosato en el ser humano, y recabar la información necesaria para el desarrollo del tema, se realizará una revisión bibliográfica en diferentes fuentes de información.

## **1.2.Pregunta de la Investigación**

¿Cuáles son las manifestaciones sistémicas por exposición al glifosato en personas mayores de 18 años en Argentina, Colombia, Costa Rica, Brasil y Estados Unidos, durante los años 2014-2019?

### **1.3.Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo General**

Investigar las manifestaciones sistémicas por exposición al glifosato en el ser humano

### **1.3.2. Objetivos Específicos**

- a) Describir las manifestaciones generadas por el glifosato en los diferentes sistemas del ser humano.
- b) Explicar si existe relación entre el glifosato y el desarrollo de patologías carcinogénicas.
- c) Conocer si en la legislación de los países referentes existe prohibiciones en el uso del glifosato en aras de proteger la salud humana.

### **1.4. Justificación**

La presente revisión bibliográfica se realiza con la finalidad de reflejar mediante el análisis de evidencia científica, las manifestaciones sistémicas que puede generar el contacto y consumo del glifosato como herbicida presente en muchos productos de consumo y producción agrícola en Costa Rica.

Esto es necesario para evidenciar el impacto negativo que el desconocimiento tanto por parte de usuarios, agricultores, como personal del sector salud podría tener sobre la salud humana por un manejo, consumo o atención inadecuada de dicho herbicida. Se pretende; mediante este estudio, generar una actitud de cambio que permita un adecuado manejo, un uso eficiente del mismo, así como la orientación, formación y capacitación necesaria del herbicida.

Como futuro médico y considerando que Costa Rica es un país agrícola y que además el porcentaje por intoxicaciones corresponde a un 73 % y a un 20 % por consumo y/o contacto con químicos de la agricultura, brindar atención asertiva al paciente, es primordial, pero para ello es indispensable conocer sobre el herbicida, razón, por la cual se debe conocer el tema y atender éticamente al paciente.

De la misma manera, es importante que la población en general conozca acerca del tema y sus manifestaciones como mecanismo preventivo de futuras enfermedades relacionadas que podrían generarse por la interacción y el uso inadecuado de este herbicida.

Este conocimiento y manejo integral de parte del personal de salud y de la población permitirá disminuir el número de hospitalizaciones por intoxicación, y mejorar la atención de estos casos específicos, así como la atención que el paciente recibe.

En Costa Rica durante el año 2016 el Centro Nacional de Intoxicaciones recibió un total de llamadas correspondientes a un 73% asociadas a intoxicaciones en los seres humanos, de este total de llamadas registradas, el 20% fue asociado a las intoxicaciones por plaguicidas.

En la Memoria Institucional del Ministerio de Salud durante los años 2007-2008 se observó que uno de los plaguicidas que más generaba intoxicaciones era el glifosato que se encuentra en segunda posición seguido del paraquat.

También en algunos de los países estudiados como es el caso de Colombia, durante el 2018, se realizó una vigilancia para establecer los casos confirmados de intoxicaciones por plaguicidas, dando como resultado un 15.3%, por lo tanto, se ubica en la cuarta posición en relación con otras sustancias que pueden generar intoxicaciones.

Estos datos indican la importancia de estudiar a fondo las implicaciones, en la salud de los humanos, provocadas por herbicidas como el glifosato, información que, al menos, en Costa Rica hasta este momento es muy limitada.

## **1.5.Antecedentes**

“Efectos del Glifosato sobre la Salud Humana”. El glifosato se utiliza para eliminar maleza o plantas como pastos anuales y perennes, especies leñosas, hierbas de hoja ancha y actúa como un herbicida sistémico de amplio espectro no selectivo en casos de post-emergencia. Es un ácido que se utiliza en forma de sal específicamente como la sal isopropilamina de glifosato, o sal isopropilamina de N-(fosfometil) glicina. Comúnmente en el mercado se conoce como “Roundup”. En nuestro país se utiliza como un deshidratador de los granos, como herbicida en la agricultura y como madurante en la caña de azúcar por vía aérea. Así mismo este componente químico tiene como finalidad la erradicación de cultivos ilícitos que también afectan simultáneamente a los cultivos alimenticios” (G. Stella, A. Valenzuela, D. García, J. Almeida,2015).

En el artículo explica que el glifosato es un herbicida que se utiliza para eliminar plantas o malezas, sin embargo, en Colombia es utilizado para deshidratar los granos, eliminar cultivos ilícitos y maduración de la caña de azúcar. Este herbicida es conocido en el mercado como “Roundup.”

“Efectos del Glifosato sobre la Salud Humana” El glifosato y sus efectos es un tema de investigación interesante porque involucra la salud pública de la nación. Mediante la revisión de la literatura llevada a cabo durante algún tiempo se pueden apreciar los efectos adversos que trae el pesticida a los individuos. Este proyecto tiene como objetivo recopilar información sobre las investigaciones existentes sobre los efectos del glifosato en la salud humana por exposición, el cual fue desarrollado a través de una metodología de investigación que permite describir cada artículo, investigaciones e informes que científicos colombianos e internacionales han propuesto contra el uso del glifosato. Los resultados encontrados en este pro confirman que el glifosato produce efectos secundarios o enfermedades dermatológicas, respiratorias, cancerígenas, de subfertilidad, gastrointestinales, óseas y otras, estos resultados evidencian que su uso debe ser erradicado por su costo económico, y social en el país. Se puede concluir que el glifosato es un tema a tener en cuenta no solo por el daño que provoca al medio ambiente y la salud humana, sino también en relación con aquellos funcionarios encargados de comercializarlo y que quieran sobornar los resultados de las investigaciones realizadas únicamente con el fin que desean. beneficiarse de sus intereses personales debido a la vida humana.” (G. Stella, A. Valenzuela, D. Garcia, J. Almeida,2015)

Cuando es utilizado el glifosato, este puede producir problemas respiratorios, gastrointestinales, renales, oculares, dermatológicos, hormonales y hasta en algunos casos podría generar problemas gestacionales. Las manifestaciones que se pueden producir al tener exposición al glifosato son: tos, disnea, diarrea, vómito, debilidad, dolor abdominal, irritación ocular, ansiedad, convulsiones, hipertensión, hipertermia rectal, alteración de las enzimas hepáticas, oliguria, anuria, hematuria, acidosis metabólica y edema pulmonar no cardiogénico. Además, cuando el glifosato es utilizado por medio de aspersión aérea se pueden generar problemas cancerígenos como cáncer cerebral, cáncer de mama, entre otros.

“Glyphosate Commercial Formulation Causes Cytotoxicity, Oxidative Effects, and Apoptosis on Human Cells: Differences with its Active Ingredient”. En el presente estudio, se examinaron los efectos sobre el equilibrio oxidativo y los puntos finales celulares del glifosato, el ácido aminometilfosfónico (AMPA) y una formulación de glifosato (formulación G) en la línea celular HepG2, a niveles de dilución muy por debajo de las recomendaciones agrícolas. Nuestros resultados muestran que la formulación G tuvo efectos tóxicos mientras que no se encontraron efectos con los tratamientos con glifosato ácido y AMPA. La exposición a la formulación de glifosato produjo un aumento en las especies reactivas de oxígeno, la formación de nitrotirosina, la actividad de superóxido dismutasa y los niveles de glutatión (GSH), mientras que no se observaron efectos para las actividades de catalasa y GSH-S-transferasa. Además, la formulación de Glifosato desencadenó la activación de la caspasa 3/7 y, por lo tanto, indujo la vía de la apoptosis en esta línea celular. Estos resultados confirman que las formulaciones G tienen adyuvantes que trabajan junto con el ingrediente activo y causan efectos tóxicos que no se observan con el glifosato ácido.” (G. Chaufan, I. Coalova1, M. Ríos, 2014.)

Este artículo es relevante en la elaboración de la tesis, ya que en este se explica cómo a partir de un estudio realizado en las células hepáticas el tener contacto con el ácido aminometilfosfónico (AMPA), glifosato y formulaciones con glifosato, puede generar efectos oxidativos.

En este, se obtuvo que al tener exposición a formulaciones con glifosato se presentaron efectos tóxicos, mientras que por sí solo el glifosato y el ácido aminometilfosfónico no presentaron efectos tóxicos. La exposición a formulaciones con glifosato produjo un aumento de diferentes

enzimas dentro de las que se encuentran especies reactivas de oxígeno, aumento de la actividad del superóxido dismutasa, los niveles de glutatión y la activación de la caspasa que induce a la apoptosis celular. En cuanto a los otros ácidos, se encontró que en el caso del aminometilfosfonico lo que generó fue un aumento del glutatión, mientras que en el glifosato por sí solo no generó ninguna modificación a enzimas antioxidantes.

“Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate”.

“Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay cultivan semillas transgénicas resistentes al glifosato. Argentina utiliza anualmente 240.000 toneladas de glifosato en la agricultura. Se percibe un cambio en el perfil de morbilidad y mortalidad en áreas agrícolas; el cáncer parece prevalecer. Monte Maíz es un típico pueblo agrícola argentino con 8000 habitantes; el alcalde y los residentes de Monte Maíz solicitaron un estudio de salud ambiental debido al aumento percibido en la frecuencia de cáncer. Se desarrolló un estudio ecológico exploratorio para evaluar la contaminación ambiental urbana y las frecuencias y distribución del cáncer a través de un análisis ambiental de las fuentes de contaminación que incluye mediciones de pesticidas en agua, suelo y polvo de granos, y un estudio transversal de pacientes con cáncer para explorar asociaciones con diferentes variables. Se detectó glifosato en el suelo y el polvo de grano y se encontró que estaba en una concentración aún mayor en el suelo de la aldea que en el área rural. Anualmente se utilizan 650 toneladas en la región. La incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer son entre dos y tres veces superiores a los valores de referencia (Globocan 2012, OMS) para toda la nación (706 / 100.000 personas frente a 217 / 100.000; 2123 / 100.000 personas frente a 883,82 / 100.000 y 383 / 100.000 personas frente a 115,13 / 100.000, respectivamente). Este estudio detecta una alta contaminación por glifosato en asociación con una mayor frecuencia de cáncer en una aldea agrícola de Argentina y, por diseño, no puede hacer afirmaciones de causalidad. Se requieren otros diseños de estudio, pero si corroboramos la concrecencia de alta exposición a glifosato y cáncer” (M. Avila, E. Maturano, A. Etchegoyen, F. Silvina, B. Maclean, 2017)

El artículo explica como a raíz de la utilización en áreas agrícolas con 240.000 toneladas del glifosato se ha observado un incremento en la morbimortalidad en casos de cáncer. Se expone un estudio que se realizó en Monte Maíz, pueblo de Argentina que posee 8000 habitantes, en donde se evaluó la contaminación ambiental y urbana, así de la distribución y frecuencia del

cáncer. La prevalencia, incidencia y mortalidad en cuanto al cáncer es mayor en este pueblo que en el resto de Argentina.

“El glifosato afecta negativamente a los espermatozoides humanos: evidencia in vitro”. Para determinar el efecto del glifosato sobre la calidad seminal en humanos se realizó una revisión sistemática. Se realizaron búsquedas en dos bases de datos (Pubmed y Scopus) en busca de publicaciones potencialmente relevantes sobre glifosato / Roundup / yerbimat y esperma / "tracto reproductivo masculino". Los criterios de selección permitieron analizar tres artículos sobre el efecto del glifosato en los espermatozoides humanos. Se observó un efecto adverso del glifosato en los espermatozoides humanos (movilidad, actividad mitocondrial y ADN). Aunque pocos artículos evalúan el efecto del glifosato sobre la calidad seminal, todos concluyen en sus repercusiones negativas” (D. Walter, M. Cardona, 2019)

El artículo es importante para la realización de esta investigación, porque en este se explica como por medio de una revisión de artículos en diferentes bases de datos, se observó la disminución progresiva de la motilidad de los espermatozoides, así como algunas características funcionales espermáticas como el potencial mitocondrial y el ADN. Dentro de los artículos que se revisaron se explican los efectos negativos que puede tener el glifosato en la calidad del líquido seminal.

“Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola: revisión de tema. Introducción: El glifosato es un herbicida que se ha utilizado por los agricultores para erradicar plantas no deseadas y cultivos ilícitos en el área rural. La exposición a este compuesto, por parte de los trabajadores ha demostrado resultados clínicos que varían incluyendo toxicidad de múltiples órganos, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, efectos gastrointestinales, cardiovasculares y respiratorios. Objetivo: Evaluar la toxicidad del glifosato (Roundup®) en agricultores expuestos crónicamente al uso de este compuesto como herbicida. Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura publicada durante el periodo comprendido entre 2000 y 2016, sobre intoxicación por glifosato, efectos agudos y crónicos, consideraciones para el tratamiento, repercusiones sociales por la aspersión de herbicidas. Además, se utilizaron datos del Ministerio de Salud y Protección Social. Las bases de datos utilizadas incluyeron la Librería Nacional de Medicina de Estados Unidos (Pubmed/Medline), SciELO, Google Académico en búsqueda de estudios clínicos, reportes de caso, artículos de

revisión, artículos de opinión y leyes en idioma inglés, español y polaco. Se emplearon los siguientes términos MeSH solos o en combinación: “glyphosate intoxication”, “glyphosate poisoning”, “glyphosate herbicide”, “glyphosate human toxicity”. Resultados: Se obtuvo información en relación con el impacto del glifosato en la salud humana, se encontró como son las manifestaciones por intoxicación por dicha sustancia y cómo será su tratamiento óptimo. Conclusiones: En los estudios que se han realizado queda comprobado que el glifosato es altamente tóxico por el compromiso que genera en los múltiples sistemas del cuerpo, lo que compromete la salud de la población agrícola que tiene historia de exposición”. (C. Campuzano, M. Feijoo, K. Manzur, M. Palacio, J. Rendón, J. Zapata, 2017)

El glifosato es un herbicida utilizado por los agricultores para la eliminación de plantas no deseadas y cultivos ilegales en las zonas rurales. La exposición a este compuesto ha generado alteraciones en sitios anatómicos como lo son el hígado, riñón, sistema digestivo, sistema cardiovascular y respiratorio.

“Glyphosate exposure, cardiovascular diseases and cancer risks”. El glifosato (GLY) es un herbicida de amplio espectro con un modo de acción único y una aparente toxicidad selectiva para las plantas. En relación con los riesgos para la salud humana, se ha convertido en uno de los plaguicidas más controversiales. En los últimos dos años, un posible exceso de riesgo de cáncer (es decir, linfoma no Hodgkin) asociado con la exposición a GLY ha ocupado un lugar central en las preocupaciones del público sobre los riesgos para la salud que plantean los plaguicidas. Un informe reciente de Pan et al. (Public Health Emerg 2016; 1: 9) que sugiere que GLY también podría ser un factor de riesgo para la enfermedad de las arterias coronarias (CAD) parece abrir un nuevo capítulo en el debate en curso sobre la seguridad de GLY. Debido a estas limitaciones metodológicas, la evidencia epidemiológica actual es insuficiente para concluir que la exposición a GLY aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular y / o linfoma no Hodgkin, o cualquier otro tipo de cáncer.” (F, Roma, 2017)

El glifosato es un herbicida que ha generado controversia, ya que al parecer este químico solo es tóxico para las plantas y no para los seres humanos, sin embargo, se ha observado un aumento del riesgo de padecer cáncer, en este caso el linfoma no Hodgkin si se tiene exposición al glifosato.

Además del riesgo de desarrollar cáncer ante la exposición del glifosato, un estudio plantea la posibilidad de establecer el glifosato como un factor de riesgo de generar una enfermedad de las arterias coronarias, sin embargo, esto no se ha podido demostrar; ya que se carece de la información necesaria para saber si es un posible factor de riesgo.

“América Latina y Monsanto”. América Latina es un área clave para la expansión de la agricultura genéticamente modificada (GM). El herbicida Roundup de Monsanto, con el glifosato como su ingrediente activo, se rocía en grandes cantidades como parte esencial del modelo transgénico. Por toda América Latina, en las comunidades se han presentado aumento en defectos de nacimiento, cáncer y otras enfermedades serias como resultado directo de su empleo. De igual forma se estudiaron los efectos del glifosato en células de cáncer de mama humanas estrógeno-receptiva. Cuando se agrega el glifosato, las células de cáncer de mama crecen más rápidamente. El glifosato acelera el crecimiento del cáncer mediante la unión de los receptores de estrógeno cancerígenos. En esencia, el glifosato es capaz de imitar los efectos del estrógeno.” (H. Monteón, G. Riquelme, J. Martinez, 2015)

En América Latina el glifosato ha aumentado su uso para la agricultura modificada genéticamente, la existencia en la agricultura de muchos cultivos que son transgénicos y rociados con el glifosato ha provocado un aumento de los defectos al nacer; cáncer y otras enfermedades que se pueden presentar por exponerse al glifosato,

“Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por Glifosato. También relacionan la presencia de la IRC con la ingesta de agua subterránea, (Pozo) típica de las zonas rurales de estos países las cuales se encuentran contaminadas con la presencia de metales pesados como el arsénico.” (R. Alfaro,2014).

Como lo dice el título del artículo, la nefrotoxicidad asociada al uso del glifosato se debe a la contaminación del agua con el herbicida y algunos metales pesados y especialmente de arsénico, esto en los trabajadores de caña en Guanacaste, Costa Rica.

“Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por Glifosato”. Existen diversos compuestos o agentes nefrotóxicos específicos responsables de provocar daños renales y entre los que se incluyen:

algunos Hidrocarburos Hidrogenados, metales pesados, disolventes orgánicos como la gasolina y tricloroetileno, algunos fármacos como los antibióticos y aminoglucósidos.

El glifosato según este artículo por su parte interviene reteniendo o formando complejos estables con los metales nefrotóxicos, impidiendo su desintoxicación por parte del hígado y por tanto acumulándose en cantidades suficientes en el organismo como para llegar a afectar a los riñones”. (R. Alfaro,2014).

El riñón se puede ver afectado por diferentes sustancias dentro de las que se encuentran metales pesados, hidrocarburos, disolventes orgánicos (gasolina) y fármacos (aminoglucosidos y antibióticos)

Al tener contacto el glifosato con los metales pesados que son nefrotóxicos como el zinc, cadmio, mercurio, cobre, plomo, níquel, cobalto y arsénico intervienen formando o reteniendo complejos y generan una falta de desintoxicación por parte del hígado lo cual provoca que este se acumule en cantidades suficientes para dañar el riñón.

“Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado”. La absorción de glifosato es muy baja por ruta inhalatoria, dérmica y conjuntival (<5%). Sin embargo, por tracto gastrointestinal puede absorberse hasta 30% de este producto, y poco se sabe de las sustancias adicionales en los productos comerciales. Las bacterias intestinales pueden ser afectadas por la inhibición enzimática propia del producto y como mecanismo de defensa pueden convertirlo en metabolitos inactivos que incluso pueden detectarse en sangre. La excreción es renal” (L. Peña, A. Zuluaga, 2017)

Las maneras en las que se puede absorber el glifosato es por vía inhalatoria, dérmica, ocular y un porcentaje del 30% se puede absorber por vía gastrointestinal. Al tener una absorción por vía digestiva la flora bacteriana puede verse afectada por una alteración enzimática producida por el glifosato.

“Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado”. “Tratamiento; Realizar ABCD. 2. Para disminuir la absorción por vía dérmica, retirar ropas contaminadas y bañar exhaustivamente con agua y jabón. 3. Considerando la posibilidad de efectos corrosivos en tubo digestivo, y en ese caso solicitar endoscopia de vías digestivas. 4. En caso de contacto ocular, hacer un lavado profuso por 5 minutos con solución salina 0.9% y luego dejar goteo continuo durante 1 hora;

finalmente ocluir el ojo afectado y solicitar valoración por oftalmología. 5. En caso de hipotensión, iniciar líquidos cristaloides, 30 mL/ kg en bolo IV. Si persiste la hipotensión, iniciar vasopresores tipo dopamina. 6. Mantener diuresis 1 a 2 mL/kg/hora. Realizar estricto control de ingresos y egresos urinarios. 7. En caso de broncoespasmo sin presencia de edema pulmonar se debe hacer manejo con agonistas beta-2 inhalados (salbutamol, terbutalina). 8. No existe antídoto específico” (L. Peña, A. Zuluaga, 2017)

El manejo que se le realiza a un paciente intoxicado por el uso de glifosato debe basarse en el manejo de la vía aérea, respiración y columna cervical, la parte cardiovascular, la parte neurológica con la escala de coma de “Glasgow” y exploración pupilar y la parte de exposición para observar que no tenga una lesión que amenace la vida del paciente y no se observe a simple vista.

Otro de los manejos que se debe realizar es que en caso de contacto con piel y ojos se deba hacer un lavado exhaustivo para tratar de retirar la mayor cantidad de producto.

En caso de que el paciente, dentro de sus manifestaciones, presente hipotensión, este se debe tratar con cristaloides a 30ml/kg en bolo. Además, se debe mantener una diuresis de 1-2ml/kg/hora.

Cuando el paciente intoxicado presente broncoespasmo sin tener asociado un edema pulmonar, este se debe tratar con un beta-2 inhalado, en este caso podría ser salbutamol.

Al no tener este herbicida un antídoto se debe manejar la sintomatología que presente este paciente y así poder estabilizarlo hemodinámicamente.

“Los pesticidas están asociados con sibilancias alérgicas y no alérgicas entre los agricultores masculino”. La creciente evidencia sugiere que el uso de pesticidas puede contribuir a los síntomas respiratorios. Se evaluó la asociación de los plaguicidas usados actualmente con sibilancias alérgicas y no alérgicas entre los agricultores masculinos. Definimos las sibilancias alérgicas como las que informan tanto las sibilancias como la fiebre del heno diagnosticada por un médico (n = 1310, 6%) y las sibilancias no alérgicas como las que informan las sibilancias, pero no la fiebre del heno (n = 3939, 18%). Estos resultados para los agricultores implican varios pesticidas que se usan comúnmente en entornos agrícolas y residenciales con efectos respiratorios adversos” (J. Hoppin, et al ,2017)

En el artículo se explica que al tener contacto con el pesticida este puede generar síntomas respiratorios, se realizó un estudio para evaluar la posible relación entre la exposición al plaguicida y las sibilancias alérgicas y no alérgicas, esto en agricultores masculinos. Al presentar sibilancias estas se definieron como la presencia de sibilancias y fiebre de heno que tuvo que haber sido notificada por un médico, y en cuanto a las sibilancias no alérgicas estas se definen como la presencia de sibilancias, pero no con la presencia de fiebre de heno.

Como consecuencia de la exposición a los herbicidas y en este caso al glifosato se puede observar que el contacto puede generar problemas respiratorios.

“Glifosato, las vías hacia las enfermedades modernas IV: cáncer y patologías relacionadas”.

El glifosato es el ingrediente activo del herbicida generalizado Roundup, y su uso, particularmente en los Estados Unidos, ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas, en sintonía con la adopción generalizada de cultivos centrales Roundup®-Ready. La Organización Mundial de la Salud recientemente etiquetó al glifosato como "probablemente cancerígeno". En este artículo, se revisó la literatura de investigación, con el objetivo de evaluar el potencial carcinogénico del glifosato. “El glifosato tiene una gran cantidad de efectos tumorigénicos en los sistemas biológicos, incluido el daño directo al ADN en las células sensibles, la alteración de la homeostasis de la glicina, la inhibición del succinato deshidrogenasa, la quelación del manganeso, la modificación de moléculas más cancerígenas como el N-nitrosoglifosato y el glioxilato, la alteración de la fructosa metabolismo, etc. La evidencia epidemiológica apoya fuertes correlaciones temporales entre el uso de glifosato en cultivos y una multitud de cánceres que están alcanzando proporciones epidémicas, incluyendo cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de tiroides, cáncer de hígado, cáncer de vejiga y leucemia mieloide. Aquí, apoyamos estas correlaciones a través de un examen de los primeros estudios de Monsanto sobre el glifosato y explicamos cómo los efectos biológicos del glifosato podrían inducir cada uno de estos cánceres. Creemos que la evidencia disponible justifica una reconsideración de la relación riesgo / beneficio con respecto al uso de glifosato para controlar las malezas, y abogamos por una regulación mucho más estricta del glifosato.” (A. Samsel, S. Seneff, 2015).

El glifosato es el ingrediente activo del herbicida llamado Roundup, el cual la Organización Mundial de la Salud estableció como probablemente carcinogénico. Al actuar como posible

sustancia carcinogénica esta presenta efectos como: daño al ADN de las células, alteración de la homeostasis de la glicina, la quelación del manganeso, modificación de moléculas cancerígenas, alteración del metabolismo de la fructosa e inhibición del succinato deshidrogenasa.

Al tener contacto con el glifosato se pueden generar diferentes tipos de cánceres dentro de los que se encuentran: cáncer de mama, riñón, tiroides, páncreas, vejiga, hígado;0 leucemia mieloide.

“Glifosato”. El glifosato comúnmente conocido por su nombre comercial original Roundup (fabricado por Monsanto), es el herbicida más utilizado en el mundo.

El glifosato se rocía en numerosos cultivos y plantaciones alrededor del 80% de los cultivos genéticamente modificados (canola, maíz, algodón, soya y remolacha). Con niveles relativamente altos permitidos como residuos en alimentos. Se utiliza como desecante antes de la cosecha y, debido a que es un herbicida sistémico, no se puede eliminar por completo de los alimentos mediante el lavado, pelado o procesamiento.

Sin embargo, la clasificación de 2015 de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) del glifosato como probable carcinógeno humano está generando una preocupación generalizada sobre su uso continuo, especialmente antes de la cosecha y en lugares públicos. Además, los estudios científicos independientes y las intoxicaciones generalizadas en América Latina (como resultado de la aplicación aérea) han comenzado a revelar numerosos efectos agudos y crónicos de los herbicidas a base de glifosato.” (M. Watts, P. Clausing, A. Lissymachou, et al, 2016)”

El glifosato, comúnmente conocido por su nombre original Roundup, el cual es fabricado por Monsanto, es el herbicida más utilizado en el mundo.

El glifosato se utiliza en múltiples cultivos y plantaciones modificados genéticamente como, por ejemplo: canola, maíz, algodón, soja, y remolacha, en donde se encuentran niveles altos de glifosato permitidos como residuos en alimentos. Al ser un herbicida que se utiliza de manera sistémica, este no se puede eliminar de los alimentos, por completo.

Durante el año 2015 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), clasificó al glifosato como probablemente carcinogénico, generando una preocupación ya que este se utiliza tanto en zonas de agricultura como en lugares no asociados a la agricultura.

En América Latina la preocupación se ha extendido, ya que al tener una aplicación área del glifosato está generando efectos agudos y crónicos provenientes de la exposición al glifosato.

“Consumo y regulación de alimentos transgénicos contaminados con glifosato y su repercusión en la salud”. Introducción: Según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO, por sus siglas en inglés), “los alimentos transgénicos son aquellos obtenidos a partir de un organismo modificado por ingeniería genética al cual se le ha incorporado genes de otras especies. Esta modificación conlleva a la acumulación de glifosato, herbicida que ocasiona daño en el cuerpo, siendo importante identificar las repercusiones de salud vinculados al consumo de alimentos transgénicos contaminados con este y su regulación en el mercado mundial. Materiales y métodos: Se realizó revisión bibliográfica en las bases de datos HINARI, PubMed, Cochrane y SciELO de artículos de revisión, originales y publicaciones especializadas en el tema, no mayor de 10 años, en español e inglés realizados en E.E.U.U, Latinoamérica y Europa. Conclusión: El glifosato es el herbicida de amplio espectro más utilizado en el mundo; por consiguiente, los cultivos al ser modificados para resistir su aplicación actúan sobre la vía del ácido shiquímico e inhibe la CYP450, provocando toxicidad en humanos, siendo importante el etiquetado con información veraz e independiente para el control de estos alimentos. Casi ninguna organización en el mundo tiene una tarea más importante que la OMS. La exposición a esta sustancia se ha relacionado con el cáncer en humanos y con la degradación de ecosistemas, lo que debería motivar más preocupación sobre el tema por parte de esta organización y sobre todo por parte de los estados miembros de la OMS.” (N. Loriths, F. Gutiérrez, G. Alvayero, R González, E. Garzona, 2017)

Los alimentos transgénicos según la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la agricultura son aquellos que son obtenidos a partir de un organismo modificado genéticamente e introducido a otras especies. Cuando se realiza esta modificación genética genera una acumulación de glifosato que provoca daños en la salud del ser humano.

Los cultivos transgénicos al ser modificados para evitar la aplicación del glifosato actúan sobre la vía del shikimato, el cual produce una inhibición del citocromo P450, provocando una toxicidad en el ser humano. Otro de los problemas que ha tenido el glifosato es su probabilidad de causar cáncer.

“Consumo y regulación de alimentos transgénicos contaminados con glifosato y su repercusión en la salud”.

“Exposiciones prolongadas se asocian a infertilidad, al inducir modificaciones a nivel endometrial aumentando el número de células del estroma y disminuyendo los valores séricos de progesterona” (N. Loriths, F. Gutiérrez, G. Alvayero, R González, E. Garzona, 2017)

Al tener exposición al glifosato de manera prolongada este puede producir alteraciones a nivel del sistema reproductor femenino como es el caso de la infertilidad, que genera alteraciones a nivel del endometrio y a nivel hormonal.

“Monografía sobre el Glifosato”. “El glifosato y su producto de degradación AMPA (ácido aminometilfosfónico) se absorben fácilmente por vía oral, tracto digestivo y en menor medida por vía cutánea”.

En zonas de Latinoamérica como Brasil o Argentina también se han reportado casos de envenenamiento con glifosato, debido a que este herbicida se asperja con avionetas que rocían sobre comunidades agrícolas. Médicos en Argentina informan de pacientes que presentan vómitos, diarrea, problemas respiratorios y erupciones cutáneas asociadas a la fumigación aérea de glifosato en cultivos transgénicos.

Se ha demostrado que el glifosato, causa irritación ocular y penetra las membranas celulares causando alteraciones y facilitando la entrada del glifosato a las células. Los efectos agudos del glifosato, observados en estudios de laboratorio, incluyen dificultades respiratorias, ataxia y convulsiones. El herbicida Roundup® ha causado depresión cardíaca.

“Toxicidad crónica o a largo plazo”

El glifosato en bajas concentraciones daña las células del hígado, los riñones y la piel; en este último órgano, provoca envejecimiento y potencialmente cáncer. En Argentina

se ha reportado un aumento dramático en los efectos tóxicos a largo plazo en áreas donde los cultivos de soya modificados genéticamente se rocían con glifosato. Estos efectos incluyen cáncer, infertilidad, problemas de embarazo, defectos de nacimiento y enfermedades respiratorias.

“Numerosos estudios epidemiológicos, médicos y toxicológicos asocian al glifosato con una mayor incidencia de cáncer de diferentes tipos como: pulmón, melanoma, mieloma múltiple y linfoma no Hodgkin, así como de cavidad oral, colon, recto, páncreas, riñón, vejiga, próstata y leucemia. Esta asociación depende de la dosis y del tiempo de exposición.” (Secretaría Ejecutiva de la Comisión Intersecretarial de Bioseguridad de Organismos Genéticamente, 2019)

En las intoxicaciones por glifosato este se absorbe por vía oral, vía cutánea; y por vía digestiva. En países como Argentina y Brasil se ha reportado un aumento de intoxicaciones, esto debido a que la manera en la que se utiliza el glifosato es por mecanismo de aspersión aérea. Dentro de los síntomas que presentan las personas que están expuestas son vómitos, problemas respiratorios, erupciones cutáneas y diarrea.

En este artículo lo importante es que dividen la toxicidad del glifosato en aguda y crónica dependiendo de los síntomas que presenten las personas expuestas a este herbicida. En la toxicidad aguda los síntomas que se presentan son: ataxia, convulsiones, dificultad respiratoria, depresión cardíaca e irritación ocular.

En la toxicidad crónica se inhiben enzimas, se produce estrés oxidativo y alteraciones metabólicas que generan una peroxidación de lípidos en la membrana celular, induciendo a un daño celular y de los tejidos. No se necesitan dosis altas para generar daños en las células del riñón, hígado y piel. En Argentina los efectos tóxicos que se han presentado son: cáncer, infertilidad, defectos congénitos, problemas en el embarazo y enfermedades respiratorias.

Al tener exposición al glifosato se puede generar un daño genético en los linfocitos y células hepáticas. La asociación del glifosato con el cáncer ha aumentado su incidencia en lugares como: pulmón, piel (melanoma), cavidad oral, colon, recto, riñón, vejiga y próstata.

“The Unintended Consequences of Using Glyphosate”. Según el informe “Mitos y verdades de los transgénicos - Edición 2”. Los efectos tóxicos del glifosato y Roundup incluyen la alteración de los sistemas hormonales y las bacterias intestinales beneficiosas, daño al ADN, toxicidad para el desarrollo y la reproducción, defectos de nacimiento, cáncer y neurotoxicidad” (S. Rushton, A. Spake, L Chariton, 2016)

Según el informe realizado sobre Mitos y Verdades sobre alimentos transgénicos, los efectos tóxicos que pueden presentarse al tener exposición al glifosato son: alteración hormonal y de la microbiota intestinal, daño al ADN celular, alteración en el desarrollo y reproducción, cáncer y neurotoxicidad.

“The Unintended Consequences of Using Glyphosate” Se ha descubierto que el glifosato y el Roundup interfieren con la vía de señalización del ácido retinoico, que afecta la expresión génica en animales y humanos. Cuando se interrumpe, puede resultar en el desarrollo de malformaciones. El glifosato y el Roundup afectan negativamente a las bacterias intestinales que son vitales para el funcionamiento saludable del sistema inmunológico.” (S. Rushton, A. Spake, L Chariton, 2016)

La importancia de este artículo para la realización de la tesis es que al tener exposición al glifosato puede interferir en las diferentes vías de señalización como lo es la del ácido retinoico y generar una afectación en la expresión génica, esto puede generar diferentes malformaciones.

Otra de las consecuencias al utilizar glifosato es el desequilibrio que se genera en las bacterias intestinales y sistema inmunológico.

“Glyphosate: Its Effects on Humans”. Estudios recientes han demostrado varios aspectos tóxicos del glifosato. Un estudio publicado en Archives of Toxicology por Koller et al7 mostró aumentos en las aberraciones nucleares que indican daño en el ADN después de 20 minutos de exposición de 10 a 20 mg / L de glifosato. También encontraron que Roundup era, en todas las condiciones, más activo que el glifosato y que había efectos genotóxicos después de exposiciones breves a una concentración de una dilución de 450 de pulverización utilizada en la agricultura. En conclusión, la inhalación podría causar daño al ADN en los trabajadores agrícolas expuestos. Otro estudio analizó por qué algunos trabajadores agrícolas que usan

glifosato tienen problemas de embarazo y mostró que es tóxico para las células JEG-3 placentarias humanas, dentro de las 18 horas posteriores a la exposición, en concentraciones inferiores a las de uso agrícola, y que este efecto aumenta con la concentración y el tiempo de los adyuvantes Roundup. Los autores también probaron los efectos del glifosato y Roundup en concentraciones no tóxicas sobre la aromatasa, la enzima responsable de la síntesis de estrógenos. Descubrieron que el glifosato altera los niveles de aromatasa y ARNm y concluyeron que Roundup, no solo el glifosato, tiene efectos endocrinos y tóxicos.” (A. William, 2014)

En la exposición al glifosato se han encontrado alteraciones nucleares que indican daño en el ADN celular, esto después de 20 minutos de exposición con dosis de 10 a 20 mg/L. Otro de los efectos que se pueden presentar en los seres humanos son los defectos genotóxicos, a exposiciones breves con una dilución de 450 fumigaciones utilizadas en la agricultura.

En el caso de las mujeres embarazadas pueden generar problemas en las células JEG-3 placentarias que pueden generar alteraciones congénitas, abortos espontáneos, esto luego de 18 horas de tener exposición al glifosato. Los efectos negativos generados sobre la enzima aromatasa, se traducen en problemas endocrinos, ya que se inhibe la síntesis de estrógenos.

“Regulación de los Agroquímicos en la Argentina: hacia una ley general de presupuestos mínimos regulatorios. Argentina es uno de los países de mayor consumo de agroquímicos, principalmente plaguicidas y fertilizantes utilizados para mejorar el rendimiento agrícola. Sin embargo, no hay ninguna ley nacional que regule específicamente su uso y aplicación, en consecuencia, el estándar normativo varía considerablemente a lo largo del territorio. A esto se suma la deficiente fiscalización de las normas provinciales existentes, lo cual aumenta las probabilidades de que los agroquímicos sean utilizados incorrectamente por lo que quedan expuestos al ambiente y aproximadamente 12 millones de personas a los efectos nocivos de estos productos” (Paz. A, 2017).

Al existir pocas regulaciones sobre el uso y manejo del glifosato este deja muchos portillos abiertos para que las personas puedan utilizarlo de la manera que más les beneficie sin importar las manifestaciones que se puedan presentar por exposición a corto y largo plazo.

“Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Intoxicaciones por sustancias químicas. Los estudios toxicológicos y epidemiológicos han demostrado el variado espectro de afecciones y enfermedades que se asocian con la contaminación química del ambiente, cuyas primeras evidencias fueron detectadas en los ambientes laborales, no obstante, la preocupación actual por tales efectos se centra en las poblaciones generales no expuestas ocupacionalmente.

El manejo de sustancias químicas implica la exposición a riesgos inherentes a las mismas durante todo su ciclo de vida, desde su fabricación hasta su disposición final. Actualmente se conocen más de seis millones de sustancias químicas.

Las intoxicaciones por sustancias químicas son causa de morbilidad y discapacidad importante. Sin embargo, a pesar de la exposición ubicua a las sustancias químicas en el mundo, se conoce muy poco acerca del impacto en la salud pública, atribuido a intoxicaciones por sustancias químicas, debido a la poca información disponible y al conocimiento parcial del riesgo para la salud y medio ambiente para algunas sustancias”. (De la Hoz. F, Martínez. M, Pacheco. O, Quijada. H, 2014).

Por haber falta de información disponible sobre el riesgo de salud que puede generar la intoxicación por agroquímicos se ha desarrollado un protocolo de vigilancia de salud para darle un manejo oportuno a las personas que lo requieran.

“Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Intoxicaciones por sustancias químicas. La resolución 6 proclamada durante el año 2015 prohíbe el uso del glifosato por aspersión aérea para la erradicación de cultivos ilícitos. Para el año 2016 se aprobó el uso del glifosato para la erradicación de cultivos ilícitos, pero solo de manera terrestre. En el año 2003 se establece un sistema de vigilancia epidemiológica para las intoxicaciones por sustancias químicas, en donde se define claramente la vigilancia rutinaria de intoxicaciones agudas por plaguicidas. (De la Hoz. F, Martínez. M, Pacheco. O, Quijada. H, 2014)

Se creó la resolución 6 la cual prohíbe el uso del glifosato por aspersión aérea, además dicha resolución emite la directriz de realizar una vigilancia rutinaria para intoxicaciones agudas por plaguicidas.

“Objetivo de integridad del glifosato y su modulación de adhesión celular”

“Este estudio es un descubrimiento de propiedades interesantes y de gran alcance del ingrediente activo herbicida líder mundial glifosato. Aquí, se demuestran las características de modificación de la adhesión celular del glifosato que afectan las interacciones celulares a través de las integrinas dependientes de Arg-Gly-Asp (RGD). Esta conclusión fue apoyada por las observaciones de que un revestimiento de superficie de glifosato indujo la adhesión celular específica de la integrina, mientras que el glifosato en solución inhibió la adhesión celular en una superficie de presentación de RGD”. (I. Szekacs, E. Farkas.E. Takacs, A. Szekacs, R. Horyath,2018)

Este artículo nos sirve para demostrar que el glifosato puede generar alteraciones a nivel celular que pueden provocar que se den interacciones de una manera errónea o que no se den de la manera correcta provocando las diferentes manifestaciones sistémicas.

### 1.5.1 Cuadro de Antecedentes

<b>Título</b>	<b>Autor (es)</b>	<b>Año de Publicación</b>	<b>Datos para realizar la referencia</b>	<b>Relación con el tema de investigación</b>
Efectos del Glifosato sobre la Salud Humana	Aranda. G, et al	2015	Historia del Glifosato y Manifestaciones Clínicas por su exposición	Efectos en el ser humano por exposición al glifosato.
Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate	Ávila. M, et al.	2017	El cáncer y su relación con el glifosato.	El glifosato como generador de patologías cancerígenas.
Glyphosate Commercial Formulation Causes	Chaufan.G, Coalova. I, Rios. M.	2014.	Efectos Celulares provocados por	Causas de los efectos celulares en el ser humano.

Cytotoxicity, Oxidative Effects, and Apoptosis on Human Cells: Differences With its Active Ingredient.			la exposición al glifosato.	
El glifosato afecta negativamente a los espermatozoides humanos: evidencia in vitro.	Cardona. W	2019	El glifosato y su relación con las alteraciones en los espermatozoides.	Alteraciones en el sistema reproductor masculino por exposición al glifosato.
Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola: revisión de tema.	Campuzan o.C, et al	2017	Alteraciones sistémicas que se pueden generar por intoxicación con el glifosato	Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola
Glyphosate exposure, cardiovascular diseases and cancer risks.	Roma. F	2016	El cáncer y alteraciones cardiacas por exposición al glifosato	El cáncer y las enfermedades cardiovasculares como factor de riesgo por exposición al glifosato
Protocolo de manejo del	Peña. L, Zuluaga.A	2017	Intoxicación por glifosato	Manejo del paciente intoxicado por glifosato

paciente intoxicado				
América Latina y Monsanto.	Ritterman. J	2015	Alteraciones del glifosato en los diferentes países de América Latina.	América Latina y Monsanto, la empresa creadora del glifosato.
Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por Glifosato	Alfaro. R.	2014	Mecanismo que produce toxicidad en los riñones por exposición al glifosato	Nefrotoxicidad producida por el glifosato en los cultivos de caña de azúcar
Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers	Hoppin. J, et al	2017	Como las sibilancias alérgicas y no alérgicas pueden tener asociación con los pesticidas	Los pesticidas están asociados con las sibilancias alérgicas y no alérgicas
The Unintended Consequences of Using Glyphosate (the main ingredient in the herbicide Roundup	Rushton. S, Spake.A, Charito.L	2016	Efectos sistémicos en los seres humanos por exposición al glifosato.	Las consecuencias involuntarias por la exposición al glifosato .

Glyphosate, pathways to modern diseases IV: cancer and related pathologies	Samsel. A, Seneff. S	2015	Consecuencias sistémicas por exposición al glifosato	Caminos modernos del glifosato en patologías cancerígenas y otras relacionadas.
Glyphosate: Its Effects on Humans	William. A	2015	Consecuencias sistémicas por exposición al glifosato	Efectos del glifosato en la salud del ser humano
Glyphosate	Watts. M, et al	2016	Consecuencias de intoxicación por el glifosato	Glifosato
Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America	Swanson. N, Leu. A, Abrahams on. J, Wallet.B	2014	Consecuencias sistémicas por exposición al glifosato.	Deterioro de la Salud de los Seres Humanos provocada por los cultivos transgénicos y el glifosato .
Regulación de los Agroquímicos en la Argentina: hacia una ley general de presupuestos	Paz. A	2017	Regulaciones de la legislación de los agroquímicos en Argentina	Regulación de la Legislación sobre el uso del glifosato en Argentina

mínimos regulatorios.				
“Integrin targeting of glyphosate and its cell adhesion modulation effects on osteoblastic MC3T3-E1 cells revealed by label-free optical biosensing”	. Szekacs, E. Farkas.E. Takacs, A. Szekacs, R. Horyath,	2018	Alteraciones celulares que puede generar el glifosato	Las manifestaciones sistémicas que se pueden generar al crear interacciones erróneas por parte de las células del organismo.
“Protocolo de Vigilancia en Salud Publica: Intoxicaciones por sustancias químicas.	De la Hoz. F, et al	2014	Protocolo de vigilancia por intoxicación con agroquímicos	Protocolo de Vigilancia por intoxicaciones aguda por agroquímicos

## 1.6.Proyecciones

Tal y como es posible sustraer de los objetivos, planteamiento del problema y justificación las proyecciones del presente proyecto consististe en:

- Evidenciar las consecuencias sistémicas del glifosato por exposición aguda y crónica en personas mayores de 18 años.
- Describir algunos tipos cánceres con la exposición al glifosato

- Identificar la legislación que se ha desarrollado en los países referentes en relación con los efectos sistémicos y el glifosato.

Dentro de los beneficios para la población de estudio y para los profesionales de la misma disciplina o de otras se encuentran las siguientes proyecciones

- Brindar conocimiento sobre un tema poco conocido por la población.
- Brindar conocimiento a los profesionales de la salud sobre el manejo adecuado de un paciente con exposición al glifosato.
- Se realizará un aporte a otra disciplina tal como salud ocupacional sobre el manejo adecuado del glifosato.
- Mediante la realización de la tesis se espera que otras personas interesadas en el tema puedan contar con un material bibliográfico de apoyo para realización de próximos trabajos relacionados con el tema.
- Evidenciar si existe suficiente investigación nacional sobre las consecuencias de la exposición al glifosato y así poder recomendar mayor investigación sobre el tema.

En relación con el desarrollo del conocimiento del fenómeno la proyección es:

- Generar conocimiento tanto en profesionales de la salud como en la población sobre las consecuencias de un mal manejo del glifosato.

La meta personal del desarrollo del proyecto es:

- Generar conciencia de la importancia de buenas prácticas en el uso y manejo del glifosato, basándose en experiencias tanto buenas como malas, de otros países y así prevenir posibles consecuencias en la salud humana.

## **CAPÍTULO II**

### **2. MARCO TEÓRICO**

#### **2.1. Definición de Glifosato**

El glifosato originalmente fue patentado como un agente quelante, humectante y como compuesto activo para la limpieza de materiales depositados en tuberías, calderas y

calentadores, sin embargo, no tuvo mucha duración en estos usos, ya que la compañía Monsanto lo adquirió para utilizarlo en la agricultura.

Según los autores en el artículo Efectos del Glifosato en la Salud Humana se define al glifosato como:

“Un ácido que se utiliza en forma de sal específicamente como la sal isopropilamina de glifosato, o sal isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina. Comúnmente en el mercado se conoce como Round up. Se utiliza para eliminar maleza o plantas como pastos anuales y perennes, especies leñosas, hierbas de hoja ancha y actúa como un herbicida sistémico de amplio espectro. En nuestro país se utiliza como un deshidratador de los granos, como herbicida en la agricultura y como madurante en la caña de azúcar por vía aérea. Así mismo este componente químico tiene como finalidad la erradicación de cultivos ilícitos que también afectan simultáneamente a los cultivos alimenticios” (G. Stella, et al, 2015, p,72).

El glifosato ha sido señalado a lo largo de los años por sus efectos ambientales y en la salud del ser humano y de los animales; y dentro de los órganos que se han visto afectados por la exposición al glifosato son: piel, sistema digestivo, riñón, sistema nervioso y sistema reproductor, sistema cardiovascular, y a nivel celular. Además de presentar alteraciones en los diferentes órganos del cuerpo, el glifosato se relaciona con la presencia de cáncer cuando se tiene exposición al glifosato.

## **2.2 Anatomía de piel**

La piel es el órgano más grande del cuerpo, este está formado por tres capas

- a) La Epidermis que es la capa más externa que está compuesta de un grupo de células que forman un epitelio estratificado, que limita con la dermis mediante una membrana basal. En la epidermis se presentan cuatro tipos de células y dentro de ellas se encuentran:
  - Queratinocitos: se encargan de formar la parte protectora de la epidermis, ellas se encargan de producir una proteína llamada queratina, la cual es impermeable

al agua, genera una protección a la piel y a los tejidos de las agresiones y abrasiones del medio externo.

- Melanocitos: son de origen nervioso, estas células presentan prolongaciones dendríticas que se sitúan en la capa más profunda de la epidermis, estas se encargan de producir un pigmento denominado melanina.
- Células de Langerhans: son células que proceden de la médula ósea. La función que presentan estas células es fagocitaria, sin embargo, estas también son presentadoras de antígenos a los linfocitos que se encuentran participando en reacciones de hipersensibilidad. Se sitúan normalmente en las capas espinosas, granulosa; y basal.
- Células de Merkel: son células que actúan como receptores del tacto y se sitúan en la capa basal de la epidermis.

La epidermis presenta cuatro estratos y dentro de ellos se encuentran, en orden ascendente de profundidad las siguientes capas:

- Estrato Germinativo: esta constituye una única capa de células de forma alargada formada principalmente por queratinocitos
- Estrato Espinoso: constituido por células epiteliales poligonales, que se van aplanando a medida que se acercan a la superficie.
- Estrato Granuloso: formado por dos o tres filas de células aplanadas que se caracterizan por poseer numerosos gránulos citoplasmáticos que participan en el proceso de queratinización.
- Estrato Corneo: compuesto por células dispuestas sin núcleo y sin orgánulos citoplasmáticos que sólo poseen en su interior fibras de queratina. La figura 1 hace referencia a los estratos que presenta la epidermis.

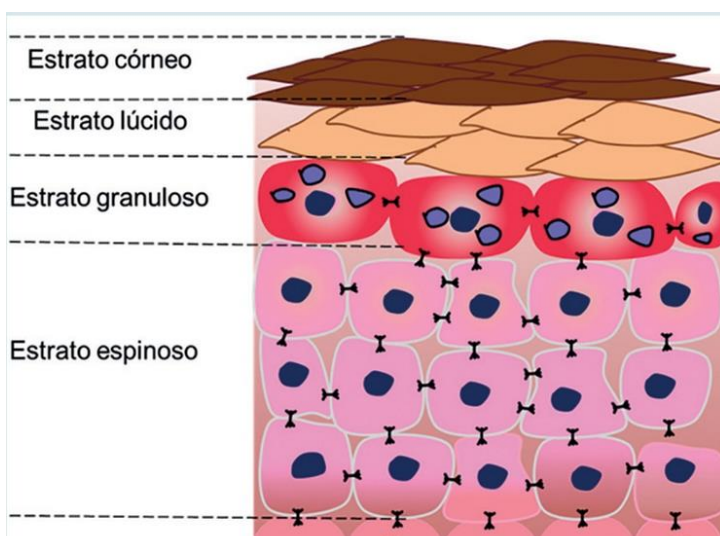


Figura 1. (Tomado de Perez. A, Garcia. M, 2017)

b) La dermis es la capa intermedia y se compone de vasos sanguíneos, vasos linfáticos, glándulas sudoríparas, estructuras de colágeno, fibroblastos, glándulas sebáceas y nervios.

En la dermis se presentan dos capas y ellas son:

- Dermis Papilar: es la porción más rica en elementos celulares, está formada por las papilas dérmicas que son crestas o elevaciones que se presentan en esta capa.
- Dermis Reticular: es la porción mayor de la dermis, compuesta por numerosas fibras y con escasas células.

c) La Hipodermis es la capa más profunda de la piel y se compone de células grasas y una red de células colágenas.

En la Figura 2 se hace referencia a la anatomía de la piel.

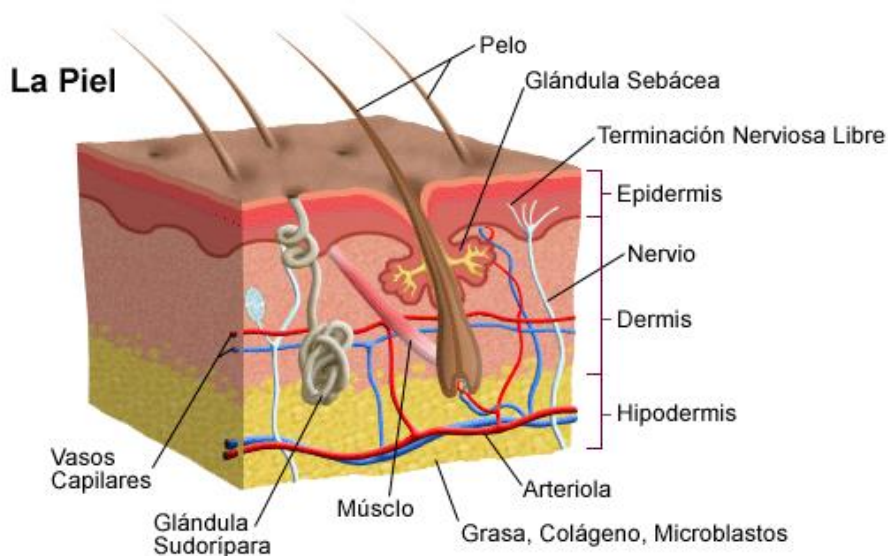


Figura 2. Tomado de (Standford Childrens Health, 2021)

### **2.3. Fisiología de la Piel**

Dentro de las funciones de la piel se encuentran

- a) Protección: esto se genera por los lípidos que están presentes, regulando la entrada de sustancias, microorganismos, etc.
- b) Regulación de la temperatura corporal.
- c) Órgano sensorial: Al tener una extensa inervación esta permite tener sensibilidad al tacto, dolor, temperatura y presión.
- d) Función metabólica: esta interviene en el balance hídrico y electrolítico.
- e) Función inmunológica: esta se realiza por medio del funcionamiento de diferentes tipos celulares que realizan procesos inmunológicos entre los que se encuentran los mecanismos de respuesta innata y adaptativa que se activan cuando existen agresiones sobre la piel. La respuesta adaptativa se genera por medio de la activación por alguna lesión en la piel de las células de Langerhans que se ubican en la capa de la epidermis y se encarga de presentación de los antígenos a los linfocitos, generando un proceso inflamatorio. La respuesta innata se refiere a la primera línea de defensa contra patógenos. En la respuesta innata carece de memoria inmunológica; sin embargo, tiene la capacidad de actuar de una manera eficaz

### **2.4 Fisiopatología de la piel**

Lo relacionado a la fisiopatología y el uso del glifosato se asocia a la disrupción de las funciones que tiene la piel.

Por tener la piel la función de sensibilidad, hay dos posibles reacciones ante químicos y en este caso al glifosato. La primera reacción es una dermatitis irritativa por contacto que conlleva al enrojecimiento de la piel, prurito e inflamación leve. La segunda es una alergia propiamente dicha que conlleva a generar ampollas en la piel y prurito severo.

## 2.5 Anatomía del sistema Digestivo

El sistema digestivo consta del tubo digestivo y las glándulas anexas.

El tubo digestivo se inicia en la boca y termina en el ano. Los órganos del tubo digestivo son:

- Cavity bucal: Cavity que se abre en la parte central e inferior de la cara y por la que se ingieren los alimentos. En la cavity encontramos la lengua y los dientes. En esta cavity se da el proceso de masticación y salivación de los alimentos, además de ser el lugar donde las glándulas salivales vierten su contenido. Con la salivación y los fermentos digestivos que contiene la saliva (amilasa salival) se inicia la digestión de los alimentos, formándose el bolo alimenticio. Después de estos procesos se produce la deglución del bolo alimenticio, que es el proceso mediante el cual éste pasa de la boca y faringe al esófago.
- Faringe: Se comunica con la boca por la parte anterior; y por la parte posterior con la laringe, la cual está separada por la epiglotis.
- Esófago: Es un conducto muscular que se encarga de recoger el bolo alimenticio una vez que pase la fase bucofaríngea de la deglución. El esófago solo participa en el paso del bolo alimenticio sin generarse en él algún proceso de importancia.
- Estómago: Es una dilatación en forma de J del tubo digestivo, el cual se comunica con el esófago a través de los cardias, y con el duodeno a través del píloro. El cardias y píloro se encargan de regular el paso del alimento hacia el intestino. Este órgano funciona principalmente como reservorio para almacenar grandes cantidades de alimentos. En el estómago se secreta el jugo gástrico compuesto por ácido clorhídrico y pepsina que se encarga de realizar la digestión gástrica del bolo alimenticio. Además de la secreción del jugo gástrico el estómago facilita la trituración de los alimentos para que por medio de los movimientos de contracción de las paredes este provoque el vaciamiento hacia el duodeno. Al entrar en contacto el bolo alimenticio con el jugo gástrico, pasa a llamarse quimo.

- Intestino delgado: Conducto de 6 a 8 metros de largo, formado por tres tramos: Duodeno, separado del estómago por el píloro, que recibe la bilis procedente del hígado y el jugo pancreático del páncreas, seguido del yeyuno, y la parte final llamada íleon. El íleon se comunica con el intestino grueso o colon mediante la válvula ileocecal. En el intestino delgado sigue el proceso de la digestión de los alimentos hasta que llegue a convertirse en componentes útiles para la absorción. En el intestino es donde tanto la bilis, el jugo pancreático y el jugo intestinal juegan un papel fundamental, ya que estos permiten que al tener contacto el bolo alimenticio con estas secreciones, el quimo pase a llamarse quilo. Una vez que se da este proceso se absorben los componentes esenciales como lo son los nutrientes, sal y agua.
- Colon: Es una estructura tubular que mide aproximadamente 1,5 m en el adulto. Este se encuentra unido al intestino delgado por la válvula ileocecal y concluye en el ano. El colon presenta unas bandas longitudinales y circulares que dan lugar a unas estructuras que solo en este sitio se encuentran y se denominan haustras. En el colon encontramos varias porciones y dentro de ellas se encuentran:
  - \*El ciego
  - \*Colon ascendente
  - \*Colon transverso
  - \*Colon Descendente
  - \*Sigmoides
  - \*Recto

La función del colon es almacenar excrementos durante periodos prolongados de tiempo, y mezclar los contenidos para facilitar la absorción de agua, sal y ácidos grasos en donde estos últimos provocan un proceso de fermentación de los restos de sustancias no absorbidos.

- conducto anal.

Las glándulas anexas se originan durante el desarrollo embrionario como evaginaciones de las paredes del tubo digestivo y se mantienen conectadas por medio

de sus conductos excretores. Las glándulas existentes son: Las glándulas salivales; parótidas, submaxilares y sublinguales, que tienen como función salivar los alimentos que son triturados en la cavidad bucal para facilitar la formación del bolo alimenticio e iniciar el proceso de deglución.

El hígado, es un órgano clave en las vías metabólicas encargado de secretar la bilis almacenada en la vesícula biliar para que esta sea liberada en el duodeno. La función de la bilis en el intestino delgado es facilitar la digestión de las grasas.

El páncreas es una glándula por debajo del estómago con una función exocrina encargada de secretar el jugo pancreático que contiene las enzimas amilasa, lipasa y tripsina. Este jugo pancreático llega al duodeno para participar en la digestión de los alimentos y la función endocrina es la que se encarga de producir hormonas que son excretadas a la sangre para llevar a cabo funciones importantes en el organismo, como por ejemplo la insulina que se encarga de metabolizar los azúcares. La figura 3 muestra la anatomía del sistema digestivo.

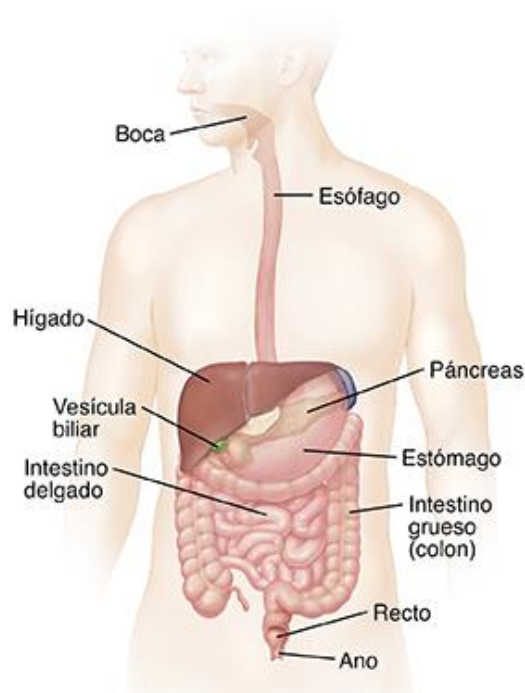


Figura 3. Tomado de (Fairview Health, 2019)

## **2.6 Fisiología del Sistema Digestivo**

La función principal del aparato digestivo consiste en suministrar al medio interno diferentes sustancias indispensables para la supervivencia. Dentro de estos procesos la digestión es uno de los principales.

La digestión se divide en dos:

### a) Digestión mecánica

Consiste en una simplificación que no afecta la estructura molecular. Incluye la humectación y la disgregación física de las partículas alimenticias.

### b) Digestión química

Es un proceso de hidrólisis, que divide a las moléculas del alimento en sus unidades constitutivas. Para que se dé la hidrólisis que se requiere en la digestión química, se necesitan enzimas hidrolíticas específicas, estas enzimas están presentes en los diversos jugos que actúan sobre el alimento en la luz del tubo digestivo.

La digestión consta de 4 fases:

- 1) Ingestión: proceso mediante el cual los alimentos se incorporan al organismo a través de la boca.
- 2) Digestión: es el paso mediante el cual los alimentos que son ingeridos se transforman en sustancias que puedan ser solubles y absorbibles. A su vez la digestión tiene 3 fases:
  - a) Fase Bucal: en donde los alimentos son triturados por las piezas dentales y humedecidos por la saliva que es expulsada de las diferentes glándulas salivales para formar el bolo alimenticio.
  - b) Fase Gástrica: esta fase se genera cuando el bolo alimenticio recorre el esófago, impulsado por los movimientos peristálticos, este bolo ingresa al estómago a través

del cardias y una vez que se encuentra en el estómago se mezcla con los jugos gástricos entre ellos el ácido clorhídrico y las enzimas digestivas que lo degradan hasta formar el quimo.

c) Fase Intestinal: el quimo formado en el estómago pasa al duodeno a través del píloro, en esta etapa el quimo tiene contacto con los jugos intestinales, jugos pancreáticos y por la bilis, genera que las grasas se emulsifiquen, y permite que las enzimas actúen sobre ello.

- 3) Absorción: Es el paso de las sustancias ya digeridas desde el intestino a la sangre y la linfa, para ser transportadas a todas las células del cuerpo.
- 4) Defecación: Es la expulsión, al medio exterior, a través del ano de sustancias de desecho, mecanismo que le permite al organismo mantener la composición de la sangre y otros fluidos corporales en equilibrio.

## **2.7 Fisiopatología del Sistema Digestivo**

En la sintomatología que el paciente puede presentar se encuentran las náuseas, la sensación subjetiva de vomitar. Según Hasler (2012) el vómito consiste “En la expulsión por la boca del contenido de la porción superior tubo digestivo por efecto de la contracción del músculo de este y de la pared toracoabdominal” (p. 301)

Otro de los síntomas que puede presentar el paciente es la diarrea que consiste en la expulsión de heces de forma líquida o no formadas que genera una mayor frecuencia en la defecación.

Al tener exposición con el glifosato las personas presentan odinofagia que según Hirano. I, Kahrilas.P (2012) “Se refiere a la deglución dolorosa, casi siempre derivada de la ulceración de la mucosa en la bucofaringe o el esófago” (p. 297)

Otro síntoma asociado a la exposición por el glifosato es las úlceras bucales las cuales se deben a lesiones en la mucosa cuando el herbicida se consume.

A nivel del sistema digestivo el glifosato actúa a nivel de las bacterias que habitan en el tracto digestivo. Este herbicida genera un desequilibrio entre las bacterias favorables y perjudiciales, disminuyendo las que aportan beneficios. Este desequilibrio se genera por que el mecanismo de acción del glifosato que consta de la inhibición de la enzima

5-enovilpiruvilshiquimato-3 fosfato sinatasa que es la penúltima enzima en la síntesis de aminoácidos del ácido shuiquimico, prohíbe la formación de triptófano, tirosina y fenilalanina, esta vía metabólica que se genera en las plantas se presume que se origina en las bacterias del tracto digestivo que son las que desempeñan un papel importante en la digestión, síntesis de vitaminas y permeabilidad del tracto gastrointestinal.

Al tener contacto el glifosato con bacterias perjudiciales como la *Escherichia coli* o *Salmonella* estas generan una resistencia a los antibióticos por ejemplo la kanamicina o Ciprofloxacina, lo cual puede provocar un problema de salud a nivel mundial.

En relación con el hígado la exposición al glifosato puede generar una esteatohepatitis no alcohólica la cual se da como una enfermedad de hígado graso que se ha relacionado con el exceso de fructosa en la dieta. Se presume que esta enfermedad puede estar asociada a la interrupción en el metabolismo intestinal de la fructosa debido a que el glifosato bloquea la vía del shikimato que está presente en las bacterias del sistema digestivo. Muchas veces la esteatohepatitis causa cirrosis y aumenta el riesgo de cáncer de hígado.

## 2.8. Anatomía del Riñón

El riñón es un órgano retroperitoneal, tiene forma de frijol con un color marrón rojizo, son dos: uno izquierdo a nivel de T12 y uno derecho a nivel de L3, cada riñón tiene una cara anterior, posterior, borde lateral y medial y polo superior e inferior. Presenta un hilio renal formado por una vena renal, una arteria renal y la pelvis renal.

El riñón se encuentra envuelto en varias estructuras: una capsula formada por colágeno, grasa perirenal ubicada alrededor de cada riñón y la aponeurosis renal que está conformada por colágeno que le da sostén al riñón. Internamente tiene la corteza renal y la medula renal. La figura 4 hace referencia a la anatomía del riñón.

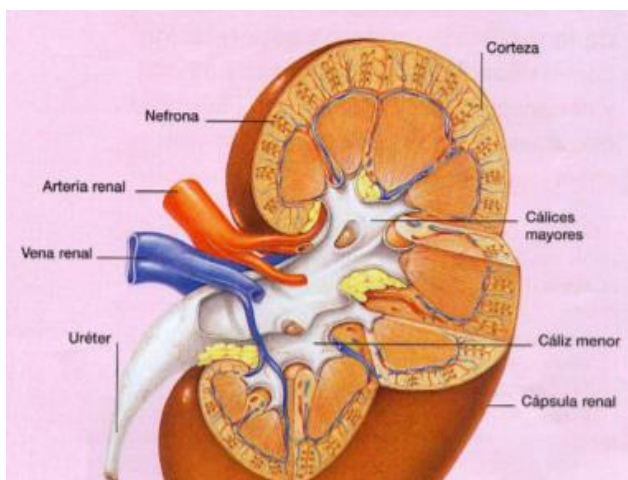


Figura 4. Tomado de: (Restrepo. C, Parra. C, 2018)

Los riñones reciben la irrigación de las arterias renales que son ramas de la aorta abdominal. La sangre fluye a la corteza y la medula a través de la arteria renal que se va ramificando cada vez en arterias más pequeñas, las cuales terminan en la nefrona que es la unidad de filtración sanguínea.

La nefrona está compuesta por el glomérulo, estructura compuesta por un grupo de vasos sanguíneos, los cuales se encuentran rodeados por la cápsula de Bowman. La figura 5 hace referencia a la nefrona y sus partes.

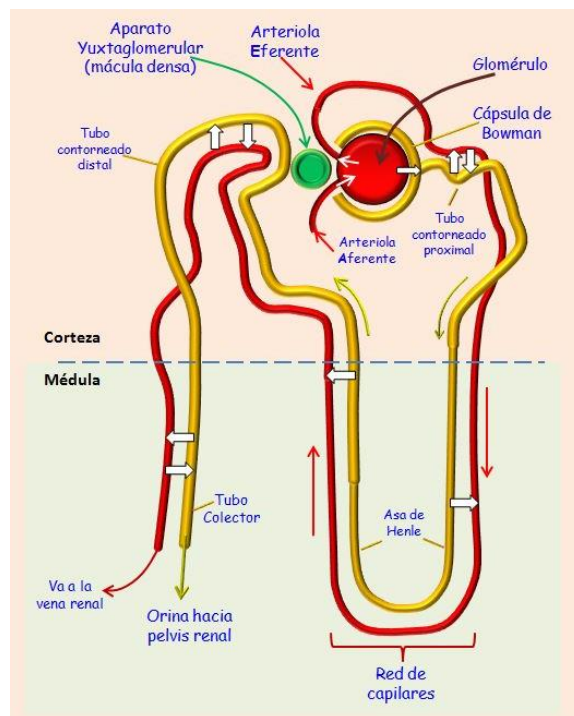


Figura 5. Tomado de (Carracedo. J, Ramirez. R, 2020)

## **2.9 Fisiología del Riñón**

Cada día, los riñones de una persona procesan aproximadamente 180 L de sangre para eliminar alrededor de 2 L de productos de desecho y agua en exceso.

Las funciones del riñón son:

- Regulación del volumen de líquido extracelular (LEC)

El sistema cardiovascular junto con el renal trabaja de manera integrada para mantener constante el volumen de LEC. Los riñones regulan el volumen extracelular controlando fundamentalmente la excreción de  $\text{Na}^+$  y agua.

- Regulación de la osmolaridad

Regulan la osmolaridad del medio extracelular manteniéndola en los valores cercanos a 290 mOsm. La regulación renal de la osmolaridad se lleva a cabo a través de la formación de una orina concentrada o diluida.

- Mantenimiento del balance iónico

Regulan la concentración plasmática de numerosos iones, en especial sodio, potasio, calcio, cloruro y fosfato.

- Regulación de Ph

Excretan una cantidad variable de iones de hidrógeno hacia la orina y conservan iones como el bicarbonato, que son importantes para amortiguar los  $\text{H}^+$  de la sangre.

- Excreción de los productos de desecho y sustancias extrañas

Eliminan dos tipos de sustancias; unas son las resultantes del metabolismo, como, por ejemplo, la creatinina, que es el producto final del metabolismo de los músculos, la urea que es el producto final del metabolismo de los compuestos nitrogenados y el ácido úrico que es el producto final del metabolismo de purinas. Otras sustancias que puede excretar son los fármacos y tóxicos.

- Producción de hormonas

Los riñones no son una glándula endocrina propiamente dicha, sin embargo se encarga de sintetizar las hormonas como la eritropoyetina, la cual es secretada por las células medulares del riñón y actúa sobre la médula ósea estimulando la maduración y proliferación de los glóbulos rojos, la renina, secretada por el aparato yuxtaglomerular que participa en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona que interviene en la regulación de la presión arterial y la 1,25 Dihidroxicolecalciferol o la forma activa de la vitamina D que estimula la absorción activa de calcio a nivel intestinal y favorece la actividad hipercalcemiente de la paratohormona a nivel renal y óseo. La figura 6 y 7 muestra la producción de hormonas que se necesitan en el riñón para un buen funcionamiento.

Figura 6. 7

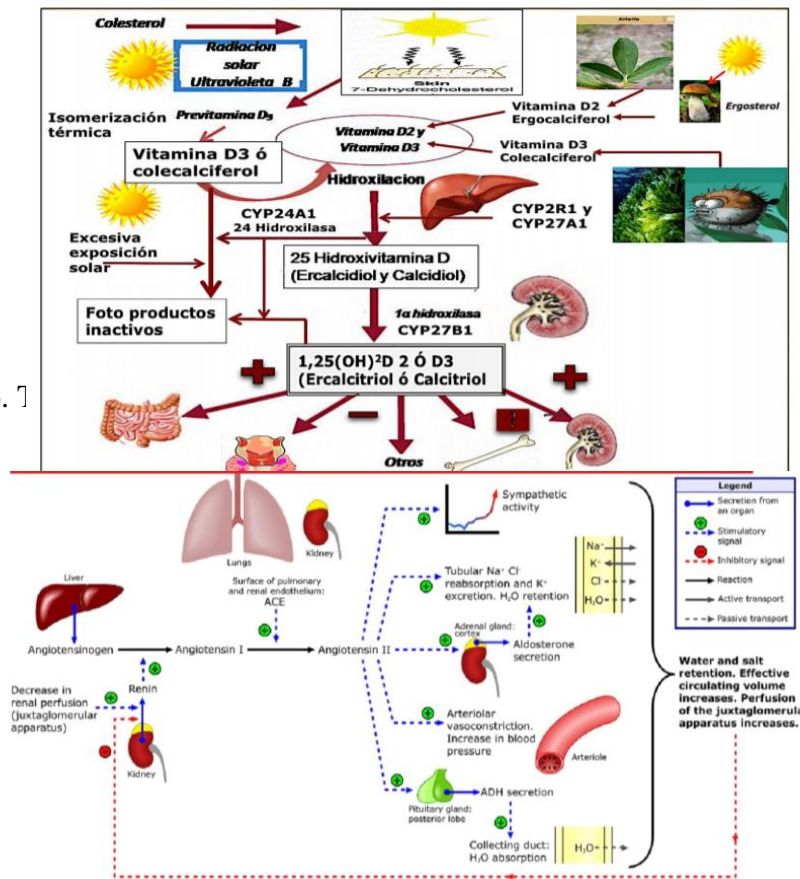


Figura 7. Tomado de (Sanagustín, A, 2011)

## **2.10. Fisiopatología Renal**

### **Insuficiencia Renal Crónica**

La enfermedad renal crónica (IRC) se refiere a la pérdida irreversible de la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular.

Los síntomas que pueden presentar los pacientes que presentan insuficiencia renal crónica son: náuseas, vómitos, pérdida del apetito, fatiga, debilidad, disminución en la agudeza mental, inflamación de pies y tobillos, calambres o espasmos musculares, hipertensión arterial de difícil manejo, disnea por derrame pleural, sin embargo, los síntomas pueden ser inespecíficos.

El diagnóstico de la insuficiencia renal se hace mediante una historia clínica, junto con exámenes complementarios. Se pueden realizar las pruebas como prueba de función renal, hemograma, examen general de orina, ecografía, biopsia.

El tratamiento que se les da a estos pacientes consiste en medidas para ayudar a controlar los signos y síntomas que presentan, reducir las complicaciones y retrasar la progresión de la enfermedad, ya que normalmente cuando se llega a esta etapa ya no existe la cura a la enfermedad.

Se relacionan la presencia de la IRC con la ingesta de agua subterránea, normalmente en zonas rurales las cuales se encuentran contaminadas con la presencia de metales pesados como el arsénico, mercurio, cobre, plomo, cobalto, etc.

El glifosato interviene reteniendo o formando complejos estables con los metales pesados nefrotóxicos que están presentes en el agua y suelo, impidiendo que se dé la desintoxicación hepática y por lo tanto se acumule cantidades suficientes de metales pesados generando una afectación renal.

Además de la insuficiencia renal crónica que se presenta por la exposición al glifosato, también se asocian otros cambios a nivel renal como lo son: disminución del volumen urinario. Incremento de la excreción de sodio, disminución de la concentración plasmática de creatinina, aumento en la concentración de glucosa en orina, etc.

Otra de las manifestaciones sistémicas que se pueden observar a nivel del riñón es la hematuria que según Lin. J, Denker. B (2012) se refiere a “la presencia de dos a cinco eritrocitos por campo microscópico en las vías urinarias” (p. 339).

Además de las manifestaciones mencionadas anteriormente a nivel renal también se puede presentar anuria que se refiere a la ausencia completa en la formación de la orina.

### **2.11 Anatomía del Sistema Linfático**

El sistema linfático está conformado por tejidos y órganos encargados de producir, almacenar y transportar los glóbulos blancos, encargados de combatir infecciones y otras enfermedades. El sistema linfático incluye:

- La medula ósea: se encuentra en el interior del hueso conformada por una estructura reticular que se encuentra inmerso entre grandes espacios llamados trabéculas, en estos espacios se pueden encontrar fibroblastos, adipocitos, y precursores de células sanguíneas. La función principal de la medula ósea es de producir todas las células sanguíneas que se necesitan para el funcionamiento adecuado del organismo.
- El bazo: Órgano situado en el hipocondrio izquierdo. Este presenta dos partes una pulpa blanca constituida por una arteriola central recubierta por una vaina de tejido linfoide. La otra parte es la pulpa roja que se encuentra formada por sinusoides vasculares que se van a unir con la vena esplénica que permitirá la salida de sangre que ingresa constantemente a este órgano. La función del bazo es filtrar la sangre, para así eliminar cualquier microorganismo que pueda llegar a la circulación
- El timo: Órgano bilobulado, situado en la parte anterior del tórax, la principal función es la producción y maduración de los linfocitos T, las cuales son células indispensables para combatir diferentes antígenos que pueden causar alteraciones en el organismo, además de la función mencionada anteriormente el timo también puede estimular el crecimiento de los huesos, desarrollo y maduración del sistema linfático, y desarrollo de las glándulas sexuales.
- Los ganglios linfáticos: son estructuras pequeñas dispuestas en grupos o cadenas ubicados en los lugares donde los vasos linfáticos drenan una región anatómica, como pueden ser el cuello, axilas, ingle, etc.

- Los vasos linfáticos: se encuentran distribuidos por todos los tejidos del cuerpo humano, y son los encargados de transportar la linfa y los glóbulos blancos al sitio donde se presenta la alteración.

Las células principales del sistema linfático son los linfocitos y dentro de estos linfocitos se encuentran los tipos B, T y NK. Los linfocitos B son los que se encargan de generar anticuerpos, los linfocitos T se encargan de coordinar, ayudar y establecer la defensa frente a los antígenos o proteínas extrañas que puedan encontrar y los linfocitos NK, que son los encargados de las defensas del cuerpo humano. La figura 8 muestra la anatomía del sistema Linfático.

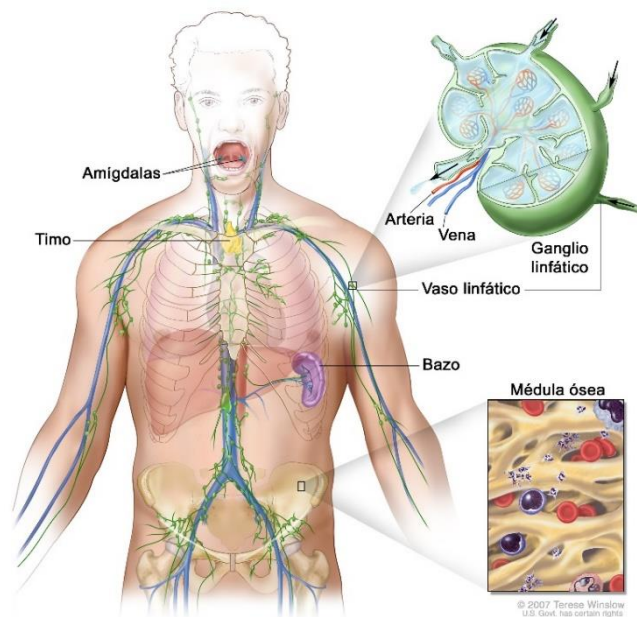


Figura 8. (Tomado de: Instituto Nacional de Cáncer, 2021)

## 2.12 Fisiología del Sistema Linfático

El sistema linfático tiene funciones importantes y dentro de ellas se encuentran eliminar residuos de la microcirculación y participar en el mecanismo inmunitario.

En el sistema linfático se da la producción de la linfa que es una sustancia producida por el ultrafiltrado del plasma sanguíneo. Esta sustancia presenta una circulación normal en la cual el líquido que se expulsa del torrente sanguíneo se filtra a través de los ganglios linfáticos para eliminar bacterias, células anormales y otras sustancias,

posteriormente este líquido es transportado de nuevo al torrente sanguíneo a través de los vasos linfáticos. La figura 9 muestra la circulación linfática.

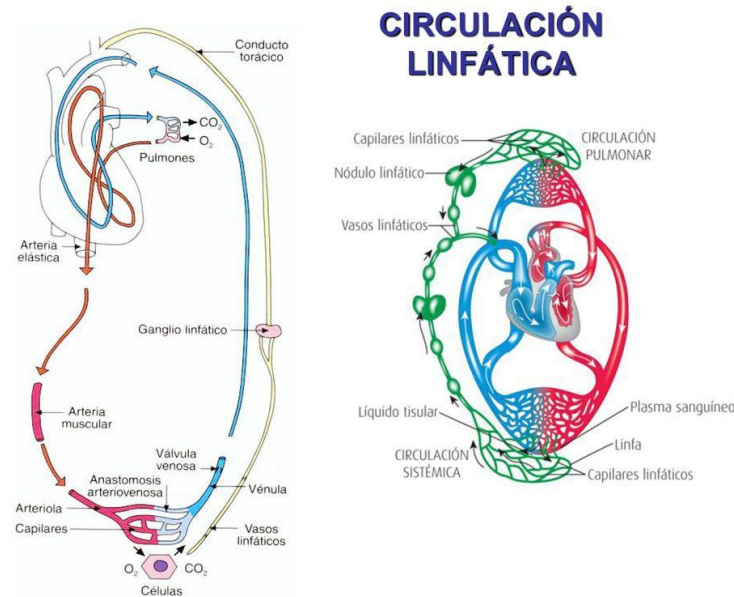


Figura 9. (Tomado de Quintana. A. 2018)

### 2.13. Fisiopatología del Sistema Linfático

#### Linfoma No Hodgkin

Es un grupo diverso de tipos de cáncer de la sangre que surge a partir de la lesión del ADN de un linfocito progenitor. El daño del ADN es adquirido, en el cual se da una transformación y proliferación descontrolada de los linfocitos. Al darse una acumulación de estas células se producen masas tumorales que se ubican en los ganglios linfáticos o en tejido linfático que se encuentra en órganos tales como estómago, intestinos y piel. En algunos casos el Linfoma No Hodgkin afecta la médula principalmente el tejido esponjoso que es donde se forman las células sanguíneas y por ende la sangre.

El linfoma no Hodgkin se categoriza según la apariencia de los linfocitos, la presencia de proteínas sobre la superficie de las células y las características genéticas.

#### Manifestaciones Clínicas

Aumento del tamaño de un ganglio puede ser en el cuello, ingle, axila y abdomen

Hígado o bazo agrandados.

Fiebre no asociada a infección u otra enfermedad.

Pérdida de peso sin causa conocida.

Sudoración y escalofríos.

Fatiga.

Astenia

Anorexia

Malestar general

Prurito

Cefalea

Tos

Disnea

#### Estadios del Linfoma No Hodgkin

Según Provencio. M, (2020). “El linfoma no Hodgkin puede establecerse mediante estadios en el cual se emplea el sistema de clasificación Ann Arbor. En este sistema, el estadio I, estadio II, estadio III y estadio IV del linfoma no Hodgkin en adultos pueden subclasificarse en categorías A y B.

- Estadio I: Afectación de una sola región de ganglios linfáticos (I) o de un solo órgano o sitio extralinfático.
- Estadio II: Afectación de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o afectación localizada de un solo órgano o sitio asociado extralinfático y sus ganglios linfáticos regionales con otras regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma o sin ellas.

- Estadio III: Afectación de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma que también puede ir acompañada de la afectación localizada de un órgano o sitio extralinfático, de la complicación del bazo, o de ambos.
- Estadio IV: Afectación diseminada de uno o más sitios extralinfáticos asociada de ganglio linfático o sin ella, o con afectación aislada de un órgano extralinfático y complicación ganglionar distante (no regional)". (p.7)

### Diagnóstico

El diagnóstico del Linfoma No Hodgkin se realiza mediante una biopsia, sin embargo, existen otros exámenes complementarios que se podrían realizar para diagnosticar de manera más precisa:

- Biopsia de Medula Ósea: La médula ósea se encuentra infiltrada entre el 30% al 50% de todos los linfomas no Hodgkin.
- Hemograma.
- Prueba de Función Renal.
- Radiografía de Tórax: en esta se puede observar una masa, nódulo o consolidación.
- TAC abdominal y pélvico: esto se podría realizar para dar una visión de la extensión de la enfermedad y observar la posible afectación de órganos.

Además de los estudios mencionados anteriormente se podrían realizar otras pruebas en función de la sintomatología que presente el paciente.

### Tratamiento

Según Provencio. M (2020) "El tipo de tratamiento dependerá del estadio y del subtipo.

-Estadio I y II

Sólo el 15-30% de los pacientes se presentan en estadios iniciales. Por ello hay limitados estudios en los que fundamente el tratamiento que ellos necesitan

En estos estadios se puede considerar adecuado el tratamiento con radioterapia o bien la quimio-radioterapia. Con esto se consigue supervivencia a 10 años superiores al 60%.

Estadios III y IV

El tratamiento en estos estadios puede variar desde la observación expectante sin tratamiento activo, quimioterapia, radioterapia o terapias biológicas con anticuerpos monoclonales (Rituximab) o la radioinmunoterapia. La decisión del tratamiento expectante se basa en el crecimiento del tumor, en la sintomatología que puede presentar el paciente, edad del paciente, subtipo, y de los factores pronósticos.

### Tratamiento del linfoma no Hodgkin agresivo

#### Estadios iniciales

Se presentan en menos del 20% de los pacientes. El tratamiento se basa en quimioterapia tipo CHOP-Rituximab, por tres-cuatro ciclos, generalmente seguido de radioterapia.

En casos en donde no se tengan factores pronósticos desfavorables, amplia extensión de la enfermedad y respuesta completa a la quimioterapia se podría plantear evitar la radioterapia, y llegar a 6 ciclos de quimioterapia.

#### Estadios avanzados

“El tratamiento estándar es el régimen CHOP y Rituximab, en general, durante 6 ciclos. En recaídas sensibles a quimioterapia, se deberá plantear la posibilidad de altas dosis de quimioterapia, en este caso se debe tomar en cuenta la edad y estado general del paciente para recomendar las altas dosis. y reinfusión de células hematopoyéticas.” (p. 10)

## **2.14 Anatomía de Sistema Nervioso**

El Sistema Nervioso es una red compleja de estructuras especializadas (encéfalo, médula espinal y nervios) que tienen como función controlar y regular el funcionamiento de los diversos órganos y sistemas, y la coordinación con el medio externo.

El Sistema Nervioso se divide en dos:

1) Sistema Nervioso Central (SNC) formado por el encéfalo y la médula espinal. El encéfalo comprende del cerebro, el cerebelo y el tronco del encéfalo. La médula espinal está situada en el interior del canal vertebral y se conecta con el encéfalo a través del agujero occipital del cráneo

2) Sistema Nervioso Periférico (SNP), dentro del cual se incluyen todos los tejidos nerviosos situados fuera del sistema nervioso central. El sistema nervioso periférico está formado por nervios que conectan el encéfalo y la médula espinal con otras partes del cuerpo. Los nervios que se originan en el encéfalo se llaman nervios craneales, y los que se originan en la médula espinal, se denominan nervios espinales. La figura 10 muestra la anatomía del Sistema Nervioso central y periférico.

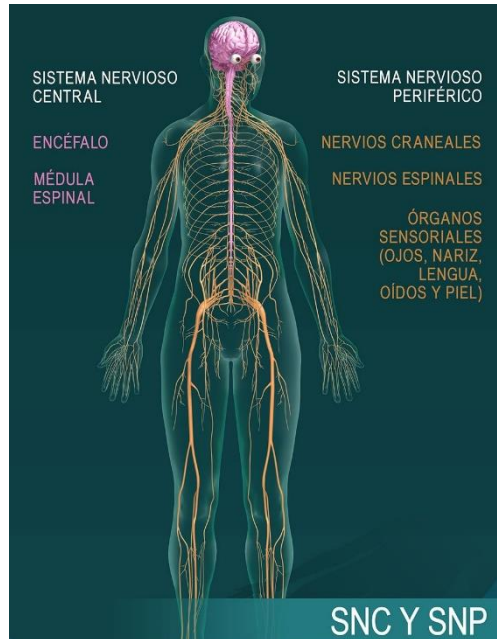


Figura 10. Tomado de (Visible Body, 2021)

## 2.15 Fisiología del Sistema Nervioso Central

Principales funciones

1. Nivel medular: funciones primitivas; marcha, reflejos, rigidez de miembros para sostén del cuerpo, control visceral.

2. Nivel encefálico inferior o subcortical: regiones inferiores del encéfalo, controlan la mayoría de funciones inconscientes.

3. Nivel encefálico superior o cortical: almacenamiento de recuerdos.

## La Sinapsis

Es una unión intercelular especializada entre neuronas que se produce por la transmisión del llamado “impulso nervioso”.

El desplazamiento de cargas eléctricas por la membrana neuronal constituye el impulso nervioso el cual es la base de todas las funciones nerviosas.

Cuando el impulso nervioso llega al final del axón de una neurona tiene que "saltar" hasta las dendritas de la siguiente neurona porque las neuronas no están pegadas unas a otras, sino que hay un pequeño espacio entre una y otra, llamado espacio sináptico. El "salto" del impulso nervioso se hace por medio de unas moléculas químicas llamadas neurotransmisores que salen de la primera neurona, cuando llega el impulso nervioso, y llegan a la siguiente neurona y provocan un nuevo impulso eléctrico.

Un neurotransmisor es una biomolécula, sintetizada generalmente por las neuronas, que se difunde, hacia la hendidura sináptica y produce un cambio en las cargas eléctricas (potencial de acción) de la neurona postsináptica. Los neurotransmisores son, por tanto, las principales sustancias de las sinapsis y entre ellos se encuentran la acetilcolina, dopamina, noradrenalina, serotonina y ácido aminobutírico. La figura 11 hace referencia a la sinapsis neuronal

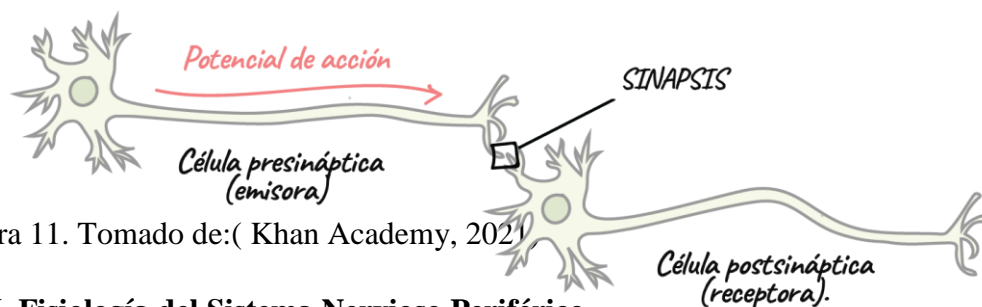


Figura 11. Tomado de: (Khan Academy, 2021)

## 2.16. Fisiología del Sistema Nervioso Periférico

Según el sentido en el que llevan los impulsos, los nervios se pueden dividir en:

1. Nervios sensitivos o aferentes (receptores → Sistema Nervioso Central).
2. Nervios motores o eferentes (Sistema Nervioso Central → centros efectores).
3. Nervios mixtos (poseen fibras aferentes y eferentes).

Según el lugar en el que se originan se distinguen:

1. Nervios Craneales, que se originan en distintas zonas del encéfalo. Existen XII pares craneales, algunos de ellos son sensitivos, otros son motores y otros son mixtos.
2. Nervios Espinales originados en la médula espinal, son 31 pares de nervios mixtos. Las fibras aferentes (sensitivas) de estos nervios penetran en la médula por la asta dorsal, mientras que las eferentes (motoras) salen de la misma por la asta ventral. Cada uno de ellos inerva los músculos esqueléticos y recibe señales de los receptores sensoriales de un área distinta y específica del cuerpo.

Las neuronas motoras del Sistema Nervioso Periférico están organizadas en dos divisiones principales:

- a) Sistema Nervioso Somático: voluntario, que inerva exclusivamente al músculo esquelético y cuyos axones emergen del Sistema Nervioso Central y siguen sin interrupción hasta hacer sinapsis en las uniones neuromusculares.
- b) Sistema Nervioso Autónomo: es involuntario, controla las funciones viscerales del cuerpo. Este se activa principalmente por centros situados en la médula espinal, tallo cerebral e hipotálamo. Del mismo modo, porciones de la corteza cerebral (corteza límbica) pueden transmitir impulsos a los centros inferiores y, de esta manera, influir en el control autónomo.

## **2.17. Fisiopatología del Sistema Nervioso**

A pesar de que la exposición al glifosato puede generar patologías a largo plazo, este herbicida también puede generar consecuencias a corto plazo debido a la intoxicación y dentro de estas se encuentra la confusión que se define según Fauci /2012) “estado

mental y conductual de merma en la comprensión, la coherencia y la capacidad de reaccionar”. (p.196)

Al tener exposición con el glifosato este puede generar cambios en aminoácidos, amoniaco y concentraciones de metales que pueden generar diferentes patologías. La exposición al glifosato puede generar un agotamiento de los aminoácidos, provocando que se dé una disminución de los neurotransmisores en el sistema nervioso, por ejemplo, la dopamina y serotonina.

La disminución de los neurotransmisores puede generar diferentes patologías en el cerebro dentro de las que se encuentran el Parkinson que se relaciona con la disminución de la dopamina. El Alzheimer con disminución de la acetilcolina. Los niveles disminuidos de azufre se han asociado con el autismo, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y Esclerosis Lateral Amiotrófica. La deficiencia de zinc puede provocar autismo y la enfermedad de Alzheimer.

### Enfermedad de Alzheimer

Es una enfermedad neurodegenerativa encontrada típicamente en personas mayores de 65 años. El signo clínico del Alzheimer es el deterioro progresivo de la cognición.

Es la causa más frecuente de demencia (declinación adquirida de la función intelectual que resulta en la pérdida de la independencia social).

### **Cuadro clínico**

Consiste en un trastorno lentamente progresivo que sigue una evolución de 5 a 10 años y regularmente inicia con deterioros del aprendizaje y de la memoria reciente. La desorientación espacial da lugar a que el paciente se pierda con facilidad y las apraxias dan origen a dificultades para preparar los alimentos, la limpieza y el autocuidado. Puede aparecer un trastorno de la marcha del lóbulo frontal con pasos cortos, arrastrados e irregulares, postura flexionada, dificultad para dar la vuelta y tendencia de caer de espaldas. En las etapas tardías se pierden los modales sociales y pueden aparecer síntomas psiquiátricos como paranoia, alucinaciones y delirios. Los pacientes terminales están confinados a la cama, mudos e incontinentes.

## **Etiología**

Las causas no se han descubierto completamente; sin embargo, se habla de tres hipótesis.

1. La hipótesis colinérgica, la cual sugiere que el alzhéimer se debe a una reducción en la síntesis del neurotransmisor acetilcolina.
2. La acumulación anómala de la proteína beta-amiloide (amiloide A $\beta$ ) y tau en el cerebro de los pacientes con alzhéimer.
3. Investigaciones recientes han relacionado la demencia, incluyendo la enfermedad de Alzheimer, con desórdenes metabólicos, particularmente con la hiperglicemia y la resistencia a la insulina

## **Fisiopatología**

Se da una pérdida de neuronas y sinapsis en la corteza cerebral y en ciertas regiones subcorticales. Esta pérdida resulta en una atrofia de las regiones afectadas, incluyendo una degeneración en el lóbulo temporal, parietal, partes de la corteza frontal y la circunvolución del cíngulo.

## **Manifestaciones Clínicas**

En esta enfermedad se puede dividir las manifestaciones clínicas en tres fases y dentro de ellas se encuentran:

- Inicial: en donde se encuentran síntomas leves, por lo cual el paciente es capaz de realizar las actividades diarias.
- Intermedia: en esta etapa se presentan síntomas con gravedad moderada, ya en esta etapa el paciente requiere de la ayuda de una persona para realizar las actividades cotidianas.
- Terminal: el paciente es completamente dependiente de otras personas para realizar las actividades de la vida cotidiana.

Los síntomas presentes en esta enfermedad son:

- Alteraciones del estado de animo

- Alteraciones en la conducta
- Pérdida de la memoria
- Problemas de lenguaje
- Incontinencia de los esfínteres
- Trastornos de la marcha
- Dificultad de orientación
- Alteraciones visuales
- Apraxia
- Agnosia

## Diagnóstico

Según Cacabelos (2001) el diagnóstico de la Enfermedad de Alzheimer se basa en los siguientes puntos:

- Criterios diagnósticos de la DSM-5

**Tabla V.** Criterios diagnósticos de enfermedad de Alzheimer probable de Dubois et al [13]: reúne los criterios de A más al menos uno de B, C, D o E.

Criterio principal	<p>A. Presencia un trastorno de memoria episódica inicial y significativo que incluya las siguientes características:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pérdida de memoria progresiva y gradual durante al menos seis meses comunicada por el paciente o un informador fiable</li> <li>2. Objetivar mediante tests neuropsicológicos la pérdida de memoria episódica. Normalmente consiste en recoger fallos de reconocimiento que no mejoran o no se normalizan con claves</li> <li>3. El defecto de memoria episódica puede ser aislado o asociarse a otras alteraciones cognitivas</li> </ol>
Características adicionales	<p>B. Presencia de atrofia en el lóbulo temporal medial: Pérdida de volumen del hipocampo, la amígdala y la corteza entorrinal, evidenciada por resonancia magnética utilizando medidas visuales directas o por técnicas de volumetría</p>
	<p>C. Alteraciones de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo: Disminución de <math>A\beta_{42}</math> o aumento de la concentración de tau total o tau fosforilada, o combinaciones de ellos Otros posibles marcadores futuros</p>
	<p>D. Alteraciones características de neuroimagen funcional con tomografía por emisión de positrones: Hipometabolismo de glucosa bilateral en regiones temporales y parietales Otras alteraciones con radioligandos que sean validadas tal y como se prevé con el compuesto B de Pittsburgh (PIB) o el FDDNP</p>
	<p>E. Evidencia de una mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado</p>

- Evaluación clínica: general, psiquiátrica y neurológica.
- Examen neuropsicológico: cognitivo, conductual y funcional.
- Exámenes de laboratorio: hemograma, examen de orina, ácido fólico, vitamina B12
- Exámenes radiológicos: TAC, Resonancia magnética.
- Estudio de neuroimagen: Electroencefalograma.” (p. 7)

## **Tratamiento**

No existe tratamiento para la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, se plantean objetivos para disminuir el progreso de la enfermedad, manejo de las alteraciones en el comportamiento, modificar el ambiente en el hogar, apoyar a los familiares y personas que brindan el cuidado del paciente.

Además de lo mencionado anteriormente existen vitaminas que podrían ayudar en el mantenimiento de las funciones cognitivas y dentro de estas se encuentra la vitamina B12, ácido fólico y vitamina B6.

Dentro de los estudios realizados en la enfermedad de Alzheimer se ha logrado probar la eficacia de los fármacos que inhiben la colinesterasa, que es la enzima encargada de descomponer la acetilcolina, neurotransmisor ausente en el Alzheimer. Actualmente existen 3 fármacos y dentro de ellos se encuentran el donepezilo, rivastigmina y galantamina.

### Esclerosis lateral Amiotrófica

Es la forma más común de la enfermedad progresiva de las neuronas motoras tanto la superior como la inferior. Esta enfermedad es el efecto de la degeneración de las neuronas motoras, entre ellas las astas anteriores de la medula espinal, núcleos motores del tronco encefálico y la corteza motora.

Pacientes en etapas finales de la enfermedad pueden quedar totalmente paralizados, debido al efecto progresivo sobre la acción de los músculos voluntarios.

### **Patrones de la Esclerosis Lateral Amiotrófica**

La esclerosis lateral Amiotrófica se puede dividir en:

- Esclerosis Lateral Amiotrófica Clásica: que inicia en edades entre los 58 y 63 años. Este patrón suele afectar tanto la neurona motora superior como la inferior, inicia en las extremidades y diseminándose posteriormente al resto de músculos.
- Esclerosis lateral Amiotrófica primaria: este patrón afecta a la neurona motora superior. En este se suele presentar disminución de la fuerza que afecta, con el tiempo los brazos, las manos y músculos orofaríngeos.

- Atrofia muscular progresiva: en este patrón solo se presenta alteración en la neurona motora inferior. Esta es más común en varones que en mujeres.
- Parálisis bulbar progresiva: se caracteriza por presentar disfagia, disartria, debilidad espástica del maxilar inferior y fasciculaciones linguales.

### **Manifestaciones clínicas**

Los síntomas iniciales comunes son: debilidad, atrofia muscular, rigidez y calambres, así como contracciones de los músculos de las manos y brazos, a menudo primero en los músculos intrínsecos de la mano. Las piernas están afectadas con menor gravedad que los brazos y son frecuentes las manifestaciones de la rigidez, calambres y debilidad.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica no afecta los sentidos (vista, olfato, gusto, oído y tacto).

Los síntomas de afectación del tronco encefálico comprenden disfagia, la cual puede desencadenar neumonía por broncoaspiración.

La debilidad de los músculos respiratorios lleva a la insuficiencia respiratoria.

### **Fisiopatología**

El dato patológico distintivo es la muerte de las neuronas motoras inferiores y de las motoras superiores.

### **Enfermedad de Parkinson**

Ocurre cuando las células nerviosas no producen suficiente dopamina. Los síntomas comienzan lentamente, generalmente, en un lado del cuerpo y luego afectan ambos lados. Algunos son: Temblor en las manos, los brazos, las piernas, la mandíbula y la cara, rigidez en los brazos, las piernas y el tronco, problemas de equilibrio y coordinación.

A medida que los síntomas empeoran, las personas con la enfermedad pueden tener dificultades para caminar o realizar las actividades diarias. También pueden tener problemas como depresión, trastornos del sueño o dificultades para masticar, tragar o hablar.

## 2.18 Anatomía del Sistema Reproductor Masculino

Los órganos genitales masculinos comprenden los genitales externos compuestos por el escroto, el pene y los testículos, los genitales internos formados por la vesícula seminal, conductos eyaculadores y conductos deferentes, y las glándulas genitales compuestas por la próstata y las glándulas bulbouretrales. La figura 12 muestra la anatomía del sistema reproductor masculino.

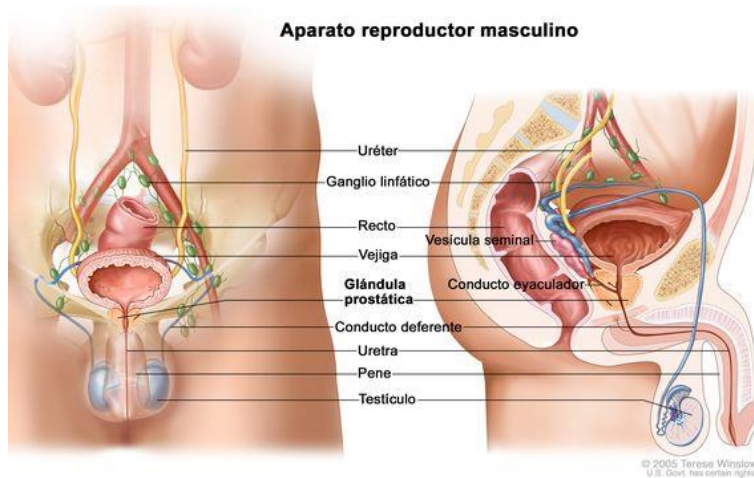


Figura 12. Tomado de Instituto Nacional de Cáncer, 2021

## 2.19. Fisiología del Sistema Reproductor Masculino

En el sistema reproductor masculino se dan procesos importantes y entre estos la espermatogénesis proceso mediante el cual se producen los espermatozoides. Este proceso se da en el testículo, tiene una duración de aproximadamente 62 a 75 días. La formación de los espermatozoides inicia alrededor del día 24 del desarrollo embrionario, en donde se producen unas 100 células germinales que migran hasta los esbozos de los órganos genitales. Alrededor de la cuarta semana ya se acumulan alrededor de 4000 de estas células germinales, Los testículos para producir espermatozoides, tendrán que esperar hasta la pubertad, cuando estén suficientemente desarrollados.

La espermatogénesis inicia cuando las células germinales de los túbulos seminíferos del testículo se multiplican y se forman las espermatogonias, una vez que el individuo alcanza la madurez sexual las espermatogonias aumentan de tamaño y se transforma a

espermatozoides primario, en esta célula se produce división celular y producen dos espermatozoides secundarios, en donde se da otra división celular y se producen cuatro espermátidas.

Durante la eyaculación se pierden espermatozoides y solo un 25 % consigue ser apto para la fecundación.

A nivel del Sistema Reprodutor Masculino se necesitan hormonas para tener un buen funcionamiento y entre ellas se encuentra la testosterona que es una hormona esteroidea, producida por el testículo, específicamente en las células de Leydig, la principal función de esta hormona es el desarrollo de los tejidos reproductivos masculinos como la próstata y los testículos, además está activa genes que promueven la diferenciación de espermatogonia, así como la diferenciación de los caracteres sexuales secundarios tales como el incremento de la masa muscular y ósea y el crecimiento del pelo corporal.

Durante la espermatogénesis se necesita una regulación hormonal para un adecuado funcionamiento, en donde esta regulación se produce por retroalimentación negativa, desde el hipotálamo, el que actúa en la hipófisis, y finalmente en el testículo. Las hormonas responsables son: la testosterona: responsable de las características sexuales masculinas, la hormona folículo estimulante secretada por la hipófisis, esta actúa sobre las células de Sertoli de los testículos que nutren a los espermatozoides y favorecen su desarrollo, la hormona luteinizante es secretada por la hipófisis, actúa sobre las células de Leydig para que secreten testosterona y la inhibina secretada por las células de Sertoli esta actúa sobre la hipófisis inhibiendo la secreción de la hormona folículo estimulante y con ello se detenga el proceso de espermatogénesis. La figura 13 hace referencia a la espermatogénesis que es un proceso fisiológico del sistema reproductor masculino.

## Espermatogénesis

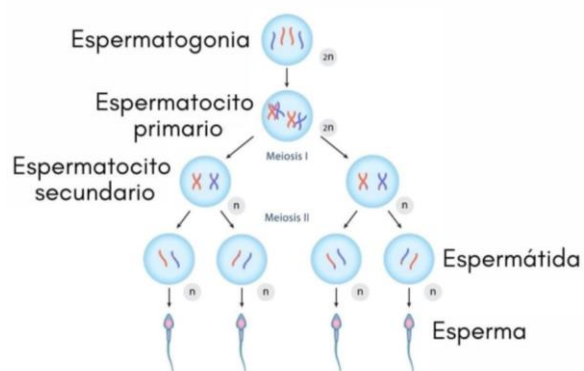


Figura 13. Tomado de: (Parada. R, 2021)

## **2.20 Fisiopatología del Sistema Reproductor Masculino**

Las alteraciones más comunes por exposición al glifosato son: modificación en los parámetros seminales dentro de los que se incluyen la movilidad, la viabilidad, la concentración, la morfología, el daño al ADN de espermatozoide.

Para poder obtener las alteraciones más comunes por exposición al glifosato es importante realizar una serie de pruebas microscópicas del espermograma o del semen para saber estas características.

El espermograma o análisis de semen consta de una prueba que se realiza tanto para constatar la infertilidad, como para establecer las enfermedades genitales masculinas. La prueba del espermograma evalúa los espermatozoides, el líquido seminal y la presencia de células, como leucocitos y bacterias. Al realizar esta prueba aporta información importante sobre la espermatogénesis, la función de los espermatozoides y la función de las glándulas accesorias.

La viabilidad del espermatozoide es una de las características que se ve afectada al tener contacto con el glifosato, este parámetro se refiere al porcentaje entre la cantidad de espermatozoides vivos y la cantidad de espermatozoides muertos, esta es evaluada a través de la integridad de la membrana celular del espermatozoide.

La movilidad del espermatozoide es uno de los datos que determinará la calidad que esté presente en cuanto a los parámetros de normalidad, cuando se refiere a normal contiene la cabeza, cuello y cola; y si se refiere a anormales es porque falta alguna de las partes mencionadas.

La concentración se basa en la cantidad de espermatozoides eyaculados en un hombre fértil, esta para estar en el rango normal debe ser igual o superior a una concentración de 15 millones por mililitro de espermatozoides.

La morfología se asocia a que las partes del espermatozoide estén presentes y además a que no presente ningún tipo de alteración.

### **2.21 Anatomía del Sistema Reproductor Femenino**

Los órganos genitales femeninos comprenden: Los ovarios que se encargan de almacenar las células reproductoras femeninas, las Trompas de Falopio que son las que conducen los óvulos hacia el útero, el útero el cual es un órgano hueco y muscular, cuello uterino que es un conducto estrecho que une útero con vagina y la vagina que es el conducto que conecta el útero con el exterior del cuerpo. La figura 14 muestra la anatomía del sistema reproductor femenino.

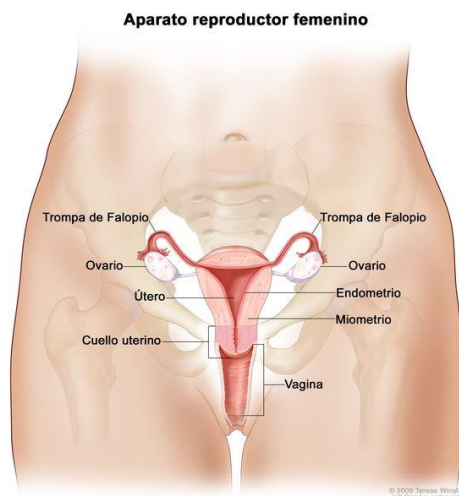


Figura 14. (Tomado de Instituto Nacional del Cáncer, 2021)

### **2.22. Fisiología del Sistema Reproductor Femenino**

Las hormonas sexuales femeninas son producidas en los ovarios y dentro de ellas se encuentran los estrógenos y la progesterona. Este ciclo de producción de hormonas está regulado por el eje hipotálamo- hipófisis- ovario.

Dentro de los procesos importantes del sistema reproductor femenino se encuentra el ciclo ovárico el cual dura de 21 a 40 días, en donde el primer día de la menstruación se considera el comienzo de cada ciclo menstrual y que finaliza justo antes de la siguiente menstruación. Este ciclo ovárico se divide en tres fases: la folicular, ovulatoria y luteínica. Durante el ciclo los folículos ováricos maduran y segregan estrógenos, y al transformarse en el cuerpo lúteo este libera estrógenos y progesterona, que se encargan de generar las modificaciones en los restantes órganos del sistema reproductor.

Otro de los ciclos importantes a nivel del sistema reproductor femenino es el ciclo uterino que se refiere a las fases del útero durante los días de ovulación. Este consta de una fase proliferativa en donde se da la proliferación de la capa funcional de la mucosa uterina producida por los estrógenos, una fase secretora guiada por la progesterona, en esta fase se da la secreción de moco y de glucógeno para que se dé la anidación y la nutrición del óvulo que se fecundará. Si durante este ciclo no se da la fecundación aparece la menstruación, luego está la fase donde se da una caída de las hormonas, no hay nutrición y se da la última fase que es la menstruación en donde se marca el inicio de un nuevo ciclo.

Otro proceso importante en el sistema reproductor femenino es la menopausia que se produce por el agotamiento de los ovocitos. A pesar de que el eje hipotálamo-hipófisis-ovario funcione y lleguen hormonas en este proceso no habrá producción hormonal por lo que no se producirán ni los ciclos ni la menstruación.

Como consecuencia de la disminución hormonal y en este caso de estrógenos los efectos serán visibles también en otros órganos como, por ejemplo: el epitelio vaginal se adelgaza, el moco cervical disminuye, las secreciones vaginales se reducen, el endometrio y las mamas se atrofian, se altera la función hipotalámica de la termorregulación, aumenta la secreción hipofisaria de gonadotropina, y se aceleran los cambios osteoporóticos en los huesos. La figura 15 hace referencia a los ciclos hormonales del sistema reproductor femenino.

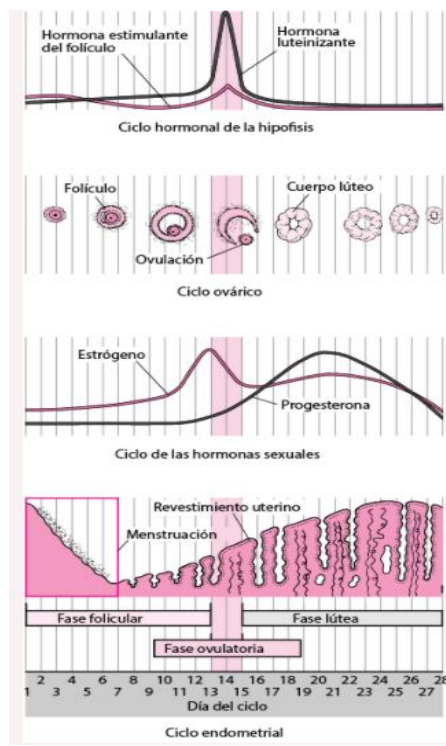


Figura 15. Tomado de: (Knudtson. J, McLaughlin. J, 2019)

### 2.23. Fisiopatología del Sistema Reproductor Femenino

Se pueden generar modificaciones a nivel del endometrio con un aumento del número de células del estroma y una disminución de los niveles séricos de progesterona provocando infertilidad en la mujer. Además, la exposición con el glifosato también puede generar alteraciones a nivel mamario, si en la persona ya existen células cancerígenas estrógeno receptoras esto debido a que el glifosato se une a los receptores estrogénicos y generan un rápido aumento en el tamaño del cáncer. Otra de las manifestaciones por exposición con el glifosato es la inhibición de la enzima aromatasa que se encarga de convertir la testosterona en estrógeno por lo que genera un desbalance de testosterona- estrógeno, el cual es fundamental para el funcionamiento normal del organismo.

### 2.24. Anatomía del Sistema Cardiovascular

El sistema cardiovascular está formado por el corazón y sistema circulatorio.

El corazón es el órgano principal el cual es considerado como una bomba que impulsa sangre hacia los órganos, tejidos y células del organismo.

El corazón está formado por cuatro cavidades:

- Aurícula Derecha: situada en la parte superior derecha del corazón, recibe la sangre no oxigenada que proviene de todo el organismo y que ingresa a través de la vena cava superior e inferior.

Entre las dos aurículas existe un tabique que se denomina tabique interauricular

- Aurícula izquierda: situada en la parte superior izquierda del corazón que se encarga de recibir la sangre oxigenada proveniente de la circulación pulmonar por medio de las venas pulmonares
- Ventriculo Derecho: situado en la parte inferior derecha del corazón que se encarga de expulsar la sangre desoxigenada hacia los pulmones por medio de la arteria pulmonar.

Entre los dos ventrículos existe un tabique denominado tabique interventricular

- Ventriculo izquierdo: situado en la parte inferior izquierda del corazón, el cual es el encargado de expulsar la sangre oxigenada hacia el organismo por medio de la arteria aorta. La figura 16 hace referencia a las cavidades del corazón.

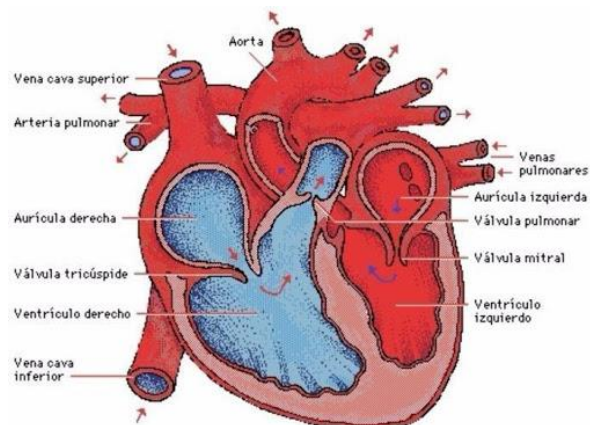


Figura 16. (Tomado de Borrego. R, 2016)

Para poder mantener la sangre en un flujo unidireccional el corazón posee cuatro válvulas y dentro de ellas se encuentran:

- Válvula Tricúspide: se sitúa entre la aurícula y el ventrículo derecho

- Válvula Mitral: se sitúa entre la aurícula y ventrículo izquierdo
- Válvula Pulmonar: se sitúa a la salida del ventrículo derecho
- Válvula Aórtica: Se sitúa a la salida del ventrículo izquierdo.

La figura 17 hace referencia a las válvulas presentes en el corazón para mantener el flujo sanguíneo de una forma unidireccional.

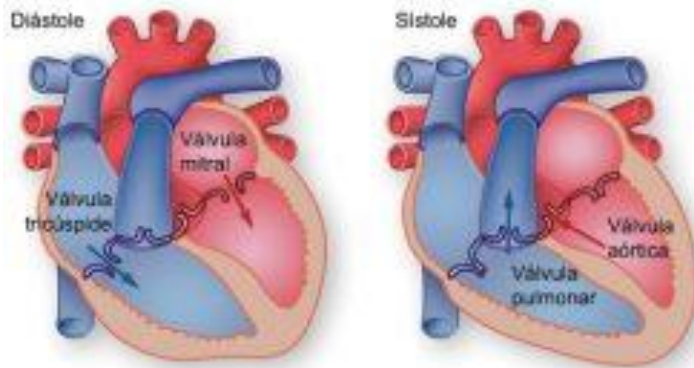


Figura 17. (Tomado de Texas Heart Institute)

La sangre que es impulsada por el corazón suministra oxígeno y nutrientes a cada célula del organismo. Además de lo mencionado anteriormente este se encarga de recoger el dióxido de carbono y las sustancias de desecho producidas por las células. La sangre se transporta desde el corazón hasta el resto del cuerpo por medio de una red de arterias, arteriolas y capilares y esta sangre regresa al corazón por medio de una red de vénulas y venas. La red arterial se encarga de transportar sangre oxigenada desde el corazón, mientras que la red venosa se encarga de transporta sangre desoxigenada desde los órganos, tejidos y células al corazón. Esto con una excepción a nivel pulmonar en la cual los papeles se invierten ya que en esta la arteria pulmonar transporta sangre desoxigenada a los pulmones y la vena pulmonar transporta sangre oxigenada al corazón. Las arterias que atraviesan el organismo se ramifican en vasos más pequeños denominados arteriolas, que estas a su vez se ramifican en capilares que son los que se encargan de suministrar oxígeno y nutrientes a las células. Una vez que se ha suministrado oxígeno y nutrientes a las células y haber recogido el dióxido de carbono y otras sustancias de desecho los capilares conducen la sangre a las vénulas, estos últimos se unen para formar las venas que se van a encargar de transportar la

sangre de nuevo al corazón para oxigenarla. La figura 18 hace referencia a la anatomía del sistema cardiovascular.

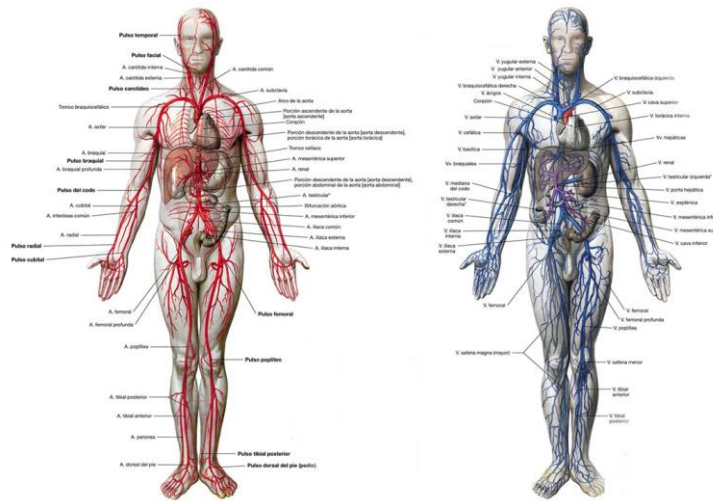


Figura 18. (Tomado de Sobotta, Atlas de Anatomía Humana, 24 ed.)

## 2.25. Fisiología del Sistema Cardiovascular

Las funciones del sistema cardiovascular son:

- Mantenimiento de la Homeostasis
- Transporte de nutrientes y de productos de desecho.
- Control hormonal.
- Regulación de la temperatura.
- Defensa

### Ciclo Cardíaco

Cada latido se compone de 2 fases, una contracción (sístole) y una relajación (diástole).

En la figura 19 se hace referencia al ciclo cardíaco

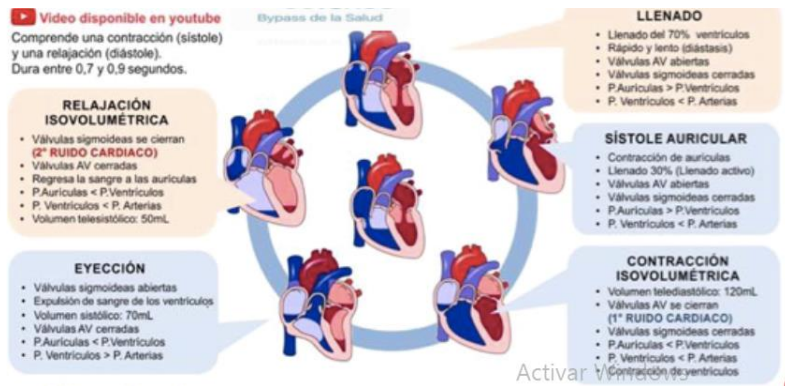


Figura 19. (Tomado de Hakim.J, 2017)

## Sistema de Conducción Cardíaca

Los impulsos eléctricos que son generados por el músculo cardíaco estimulan los latidos del corazón. La señal eléctrica en donde empieza el sistema de conducción eléctrica se da en el nodo sinoauricular que se ubica en la parte superior de la aurícula derecha. Una vez generado este impulso eléctrico, este estimula la contracción de las aurículas que permiten que se dé el paso de esta señal al nodo auriculo ventricular, en donde se da un enlentecimiento del impulso para poder enviarlo a los ventrículos y que se dé la contracción de los mismos. En la figura 20 se hace referencia al sistema de conducción para que se genere el impulso.

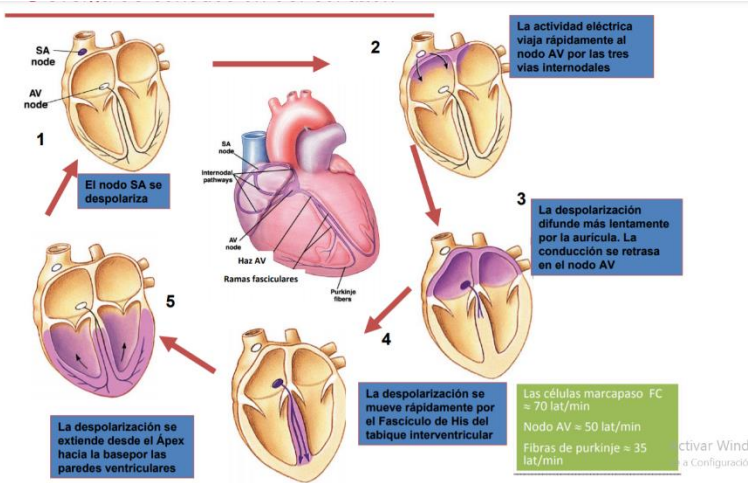


Figura 20. (Tomado de Moreno. J, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada)

## Electrocardiograma

Es un instrumento que se utiliza para registrar las señales eléctricas del corazón. Esta prueba es indolora y común se utiliza rápidamente para detectar problemas cardiacos. En esta prueba se registran los potenciales eléctricos generados por todas las células cardiacas. Cada onda que se genere en este instrumento se debe a las diferentes actividades que se dan durante el ciclo cardiaco. La figura 21 hace referencia a las diferentes ondas o segmentos que se generan durante el ciclo cardiaco

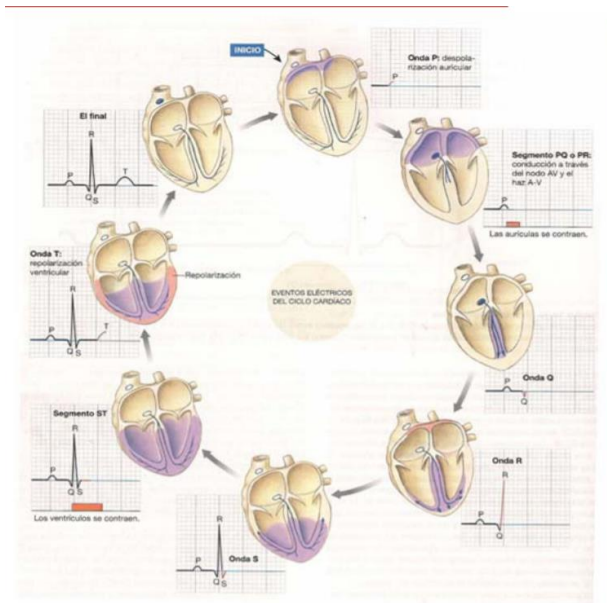


Figura 21. (Tomado de Moreno. J, Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de Granada)

## 2.26. Fisiopatología del Sistema Cardiovascular

Al tener exposición con el glifosato según la revisión bibliográfica las personas pueden desarrollar arritmias; sin embargo, en esta no se especifica cuál de ellas es la que podría presentarse al tener contacto. Además, el glifosato puede generar prolongación del segmento QTc, pero esto se produce más de una forma aguda ante una intoxicación accidental o de ideación suicida.

## 2.27. Definición de Cáncer

Según Guyton y Hall (2011) en su libro Fisiología Médica establece al cáncer como “la mutación o alguna otra activación anormal de los genes celulares que controlan el crecimiento y la mitosis celular” (p.40).

Los genes anormales se denominan oncogenes, sin embargo, en las células también hay antioncogenes que se encargan de suprimir la activación de los oncogenes específicos, es decir cuando se da la pérdida o inactivación de los antioncogenes permite la activación de los oncogenes que conducen al cáncer.

### **2.28. Relación del Glifosato y el cáncer**

El glifosato ha generado especulaciones acerca de su relación con el cáncer basado en el daño del ADN de las células.

Muchos de los cánceres que se presentan por exposición al glifosato se relacionan con la disrupción del citocromo P450 que se localiza en el retículo endoplasmático de los hepatocitos y en los enterocitos que tapizan la luz de la pared intestinal. La principal función del citocromo P450 es el procesamiento de sustancias extrañas llamadas xenobióticos para convertirlas en sustancias inofensivas y que sea más fácil de eliminarlo por el riñón.

Otra de las relaciones según estudios sobre el glifosato y el cáncer se basa en que este herbicida es capaz de generar un aumento de especies reactivas de oxígeno intracelular desencadenando un desbalance a nivel celular provocándole daño a los ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.

El cáncer pancreático es uno de los cánceres cuya incidencia ha aumentado por el uso del glifosato en los cultivos de maíz y soya.

El cáncer de riñón y la enfermedad renal crónica están estrechamente relacionados; el cáncer o su tratamiento pueden causar enfermedad renal crónica y estos tienen mayor riesgo de generar cáncer de riñón.

El melanoma es uno de los tipos de cáncer que se han relacionado con la exposición al glifosato en la agricultura. Es posible que el suministro deficiente de los aminoácidos

aromáticos, triptófano y tirosina debido a la interrupción de la vía del “shikimato” en los microbios intestinales juegue un papel en el melanoma.

La exposición inducida por el glifosato genera una hiperproliferación de los queratinocitos de la piel lo que sugiere un potencial carcinogénico.

Los carcinomas de células basales y escamosas se dan por el mecanismo que implica el aumento de la expresión de las especies de oxígeno reactivo y el vaciado de los depósitos de calcio intracelular.

El cáncer de tiroides ha aumentado la incidencia por el uso del glifosato en soya y maíz. No hay claridad en como el glifosato puede aumentar el riesgo de cáncer, sin embargo, se ha visto que la disminución de selenio juega un papel importante en el cáncer. El selenio es un oligoelemento importante que interviene en la protección de las células del estrés oxidativo.

Otro de los cánceres que más se ha mencionado en la literatura es el cáncer de mama, esto debido a que el glifosato puede imitar a los estrógenos, uniéndose a los receptores estrogénicos, y generar la capacidad de acelerar el crecimiento del cáncer de mamas.

## **2.29. Legislación de los países referentes sobre el uso del glifosato.**

### En Argentina

El uso del glifosato en Argentina se ha prohibido en 12 ciudades, sin embargo, en las otras ciudades no se ha prohibido del todo su uso, sino que más bien se regula su uso para poder disminuir las manifestaciones que se presentan en las personas.

Desde el año 2020 se estableció la ley XVI – 124 en la cual se prohíbe el uso del glifosato en lugares urbanos del país.

### En Colombia

Por medio de la resolución número 6 del año 2015 se prohíbe el uso del glifosato por aspersión aérea para la erradicación de sembradíos ilícitos. Actualmente en Colombia se utiliza para fumigar cultivos agrícolas y en diciembre del año 2016 se aprobó el uso del glifosato para la erradicación de cultivos ilícitos, pero de manera terrestre.

La legislación existente para la notificación del sistema de salud se basa desde el año 2003, en un sistema de vigilancia epidemiológica para las intoxicaciones por sustancias químicas, el cual fue reglamentado en el año 2006, mediante la creación del Sistema de Vigilancia de Eventos en Salud Pública-Sivigila, definiendo claramente la vigilancia rutinaria de intoxicaciones agudas por plaguicidas.

### Brasil

En Brasil el uso del glifosato estuvo suspendido, por varios años sin embargo para el año 2018 se levantó la orden de prohibición del uso del glifosato, esto debido a que por medio de un estudio no se encontró alteraciones en el ser humano al tener exposición al glifosato.

En relación con la notificación obligatoria por parte del sistema de salud de intoxicaciones por plaguicidas no se menciona en ningún artículo y no hay información de cómo se maneje las intoxicaciones en este país.

### Costa Rica

En Costa Rica la Defensoría de los Habitantes emitió al Ministerio de Salud una serie de recomendaciones para que se levante una orden sanitaria por el mal uso del glifosato, esto dado a que se ha estado utilizando en lugares no agrícolas, que pueden generar una amplia exposición al glifosato y generar bastantes repercusiones en los seres humanos.

Por oficio DM-MAG-426-2017 del 9 de junio del año 2019 el Dr. Felipe Arauz Cavallini, Ministro de Agricultura y Ganadería indica que los productos que contienen el ingrediente activo Glifosato, han demostrado ser eficientes a nivel de campo para el combate de diferentes malezas y que, desde el punto de vista agronómico, no existen evidencias para su prohibición

Actualmente en Costa Rica el glifosato es utilizado solo para la agricultura, en donde si se le va a dar algún otro uso debe tener autorización del Ministerio de Salud y que este uso este realizado mediante sustancias que se encuentren con un registro sanitario.

En cuanto a la legislación del sistema de salud, en este existe la boleta VE03 en la cual se notifican intoxicaciones asociadas a los plaguicidas. Las intoxicaciones por

plaguicidas se encuentran dentro del grupo D por lo tanto esta notificación e investigación no son inmediatas. Por ser una notificación urgente, en este país no existe un manejo posterior a la intoxicación por este herbicida, lo cual genera que no se puedan visualizar las manifestaciones crónicas que se puedan generar en estos pacientes cuando se exponen al glifosato.

#### Estados Unidos

No se encontró información sobre la legislación de ese país tanto en la parte penal como en la parte del sistema de salud.

### **CAPITULO III**

### **3. MARCO METODOLÓGICO**

#### **3.1 Elaboración de Fuentes de Información**

La investigación se basó en la búsqueda en diferentes sitios de revisión bibliográfica y dentro de ellos se encuentran: International Journal of Clinical Medicine, Universidad de Antioquia, Medellín, National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil, Journal of Environmental Protection, Revista del Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales del Instituto Politécnico Nacional, Departamento de Investigación y Extensión de la caña de Azúcar (DIECA), Journal of Biological Physics and Chemistry, Pesticide Actions Network International, International Journal of Environmental Research and Public health, Journal of Organic System

#### **3.2 Enfoque**

Para efectos de la presente investigación se utiliza un enfoque cualitativo. Hernandez Sampieri (2014) define el enfoque cualitativo como aquel que se selecciona cuando “el propósito es examinar la forma en la que los individuos perciben y experimentan los fenómenos que los rodean profundizando en sus puntos de vista, interpretaciones y significados”. (p.358).

Se seleccionaron un total de 15 artículos, los cuales comprenden investigaciones científicas, revisiones de documentos o publicaciones de Organismos Internacionales y Nacionales.

#### **3.3 Diseño de Investigación**

El diseño de la investigación se basa en la teoría fundamentada, esta se realiza mediante la revisión bibliográfica de diferentes publicaciones prestigiosas a nivel nacional e internacional.

Etnográficamente el trabajo de investigación se desarrolla comparando los diferentes países referentes para visualizar donde se ha estudiado más el tema y donde no se ha realizado una investigación extensa acerca del tema. Además, en las revisiones bibliográficas utilizadas se mencionan diferentes poblaciones, las que trabajan en la zona agrícola y las que se encuentran en zonas urbanas alejadas de las zonas agrícolas.

Fenomenológicamente este trabajo de investigación está desarrollado principalmente en describir las diferentes consecuencias que puede generar la exposición al glifosato y dentro de las consecuencias la que más se menciona es la posible relación del glifosato y el cáncer en los diferentes órganos del ser humano. Los cánceres con los que está relacionado el glifosato son de riñón, piel, mama, páncreas y tiroides.

La tendencia de investigación- acción se realiza en este trabajo ya que en esta se debe realizar primeramente una revisión bibliográfica acerca del glifosato y sus consecuencias en la salud humana para concientizar a la comunidad y las empresas aplicar medidas tanto en el resguardo de los sembradíos como del bienestar de la salud de los seres humanos.

El diseño narrativo se describe cuando históricamente el glifosato se utilizaba para la limpieza de tuberías, calderas, etc, sin embargo, este uso no fue muy amplio, para el año 1974, la empresa Monsanto adquirió el glifosato, pero esta vez para darle el uso de herbicida de amplio espectro, esto es el mecanismo de acción que tiene sobre la hierba.

Se enfatizó en artículos relacionados con el glifosato y las consecuencias en el ser humano cuando se expone a este herbicida.

La búsqueda se concentró en artículos realizados en Argentina, Costa Rica, Brasil, Estados Unidos y Colombia tanto en español como inglés.

### **3.4 Muestreo Cualitativo**

Al realizar una investigación con enfoque cualitativo este se basará en muestreo tipo experto, el cual se sustenta en la revisión bibliográfica para la obtención de información. Otro de los muestreos a utilizar son los orientados a la investigación cualitativa y dentro de estos se encuentran las muestras diversas, este tipo de investigación se utilizó porque dentro de los artículos no se segrega ni disgrega el sexo ni la edad, por lo tanto la población a elegir corresponde a personas mayores de 18 años. Otro de los muestreos que se utiliza es el de casos extremos el cual se utiliza para lograr concientizar a las personas y empresas sobre el uso y el manejo de este herbicida, para evitar sus consecuencias y por ende la muerte de las personas. El muestreo teórico conceptual se utiliza mediante conceptos y teorías descritas a nivel internacional y nacional.

### **3.5 Criterio de Inclusión y Exclusión**

### 3.5.1 Criterios de Inclusión

- Personas mayores de 18 años.
- Consecuencias en los diferentes órganos.
- Países como: Estados Unidos de América, Colombia, México, Argentina, Costa Rica .
- Consecuencias Sistémicas en los diferentes órganos.
- Relación del glifosato y desarrollo de patologías cancerígenas.
- Legislación de los países referentes en cuanto a la prohibición en el uso del glifosato.

### 3.5.2 Criterios de Exclusión

- Artículos de importancia, obsoletos por su antigüedad, en relación con el tema de investigación.
- Falta de información actualizada en Costa Rica sobre el glifosato.
- Se tuvieron que utilizar otros países no mencionados en el título por la ausencia de artículos para la realización de la investigación.

## 3.6 Unidad de Análisis

### 3.6.1 Matriz de Codificación de Investigación con enfoque cualitativo

<b>Objetivo</b>	<b>Categoría de Análisis</b>	<b>Subcategoría</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Instrumento</b>	<b>Ítem</b>
Describir las consecuencias del glifosato en los diferentes sistemas del ser humano.	Descripción de las consecuencias sistémicas por exposición al glifosato.	Dar a conocer mediante las fuentes de información más recientes, la asociación que existe entre el glifosato y las	El glifosato es un herbicida utilizado para eliminar malezas de los cultivos.  Las consecuencias	Artículo Científico realizado mediante revisiones bibliográficas.	A

		consecuencias en los diferentes sistemas del ser humano.	sistémicas son todas aquellas alteraciones que se pueden presentar en los diferentes órganos del ser humano por exponerse al glifosato.		
Explicar si existe relación entre el glifosato y el desarrollo de patologías carcinogénicas.	Explicar la relación entre el glifosato y las patologías carcinogénicas	Comprender si la exposición al glifosato puede asociarse a patologías carcinogénicas en los seres humanos.	El glifosato es un herbicida utilizado para la eliminación de la maleza de los cultivos. El cáncer es la mutación o alguna otra activación anormal de los genes celulares que controlan el crecimiento y la mitosis celular.	Artículo Científico obtenido mediante revisión bibliográfica.	B

Conocer si en la legislación de los países referentes existe prohibiciones en el uso del glifosato en aras de protección de la salud humana.	Conocer la legislación referente a la prohibición del uso del glifosato.	Investigar si en los países referentes existe alguna legislación sobre las prohibiciones en el uso del glifosato.	La legislación son leyes que se han establecido en los países acerca de algún tema importante y en este caso, las leyes establecidas en los países referentes sobre el uso del glifosato para evitar las consecuencias sistémicas en el ser humano.	Documento de la Defensoría de los Habitantes. Periódicos de países referentes.	C
--	--	---	---	--	---

### 3.7 Fuentes

Según el enfoque cualitativo elegido para la realización de dicha investigación el grupo de enfoque son las personas mayores de 18 años sin importar el sexo.

Para el análisis del contenido se utilizaron documentos de:

- Revista el Centauro.
- International Journal of Clinical Medicine.
- Universidad de Antioquia, Medellín.
- National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation.
- Río de Janeiro, Brasil.
- Journal of Environmental Protection.

- Revista del Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales del Instituto Politécnico Nacional, México.
- Departamento de Investigación y Extensión de la caña de Azúcar (DIECA), Costa Rica.
- Journal of Biological Physics and Chemistry.
- Pesticide Actions Network International.
- International Journal of Environmental Research and Public health.
- Journal of Organic System.

### 3.7.1 Matriz de Comprobación de Datos

<b>Documento de Consulta</b>	<b>Título</b>	<b>Autor (es)</b>	<b>Año de Publicación</b>	<b>Datos para realizar la referencia</b>	<b>Relación con el tema de investigación</b>
Revista el Centauro.	Efectos del Glifosato sobre la Salud Humana.	Aranda. G, Valenzuela. A, Garcia.D, Almeira. J	2015	Historia del Glifosato y Manifestacion es Clínicas por su exposición	Efectos en el ser humano por exposición al glifosato
International Journal of Clinical Medicine.	Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate.	Avila. M, Maturan o. B, Etchegoy en. A, Silvina. F,	2017	El cáncer y su relación con el glifosato.	El glifosato como generador de patologías cancerígenas.

		Maclean. B			
International Journal of Toxicology	Glyphosate Commercial Formulation Causes Cytotoxicity, Oxidative Effects, and Apoptosis on Human Cells: Differences With its Active Ingredient.	Chaufan. G, Coalova. I, Rios. M	2014	Efectos Celulares provocados por la exposición al glifosato.	Causas de los efectos celulares en el ser humano.
Sociedad Colombiana de Urología.	El glifosato afecta negativamente a los espermatozoides humanos: evidencia in vitro.	Cardona. W	2019	El glifosato y su relación con las alteraciones en los espermatozoides.	Alteraciones en el sistema reproductor masculino por exposición al glifosato
Universidad Ces	Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola: revisión de tem.a	Campuza no.C, Feijoó.L, Fonnegra , Manzur. K, Palacio.	2017	Alteraciones sistémicas que se pueden generar por intoxicación con el glifosato.	Efectos de la intoxicación con glifosato en la población agrícola.

		M, Rendón. J			
National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Río de Janeiro, Brasil	Glyphosate exposure, cardiovascular diseases and cancer risks.	Roma. F	2016	El cáncer y alteraciones cardiacas por exposición al glifosato.	El cáncer y las enfermedades cardiovasculares como factor de riesgo por exposición al glifosato.
Universidad de Antioquia	Protocolo de manejo del paciente intoxicado	Peña. L, Zuluaga. A	2017	Intoxicación por glifosato.	Manejo del paciente intoxicado por glifosato.
Revista del Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales del Instituto Politécnico Nacional, México.	América Latina y Monsanto.	Ritterman. J	2015	Alteraciones del glifosato en los diferentes países de América Latina.	América Latina y Monsanto, la empresa creadora del glifosato.

Departamento de Investigación y Extensión de la caña de Azúcar.	Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por Glifosato.	Alfaro. R	2014	Mecanismo que produce toxicidad en los riñones por exposición al glifosato.	Nefrotoxicidad producida por el glifosato en los cultivos de caña de azúcar.
Environment al Health Perspective	Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers.	Hoppin. J, et al	2017	Como las sibilancias alérgicas y no alérgicas pueden tener asociación con los pesticidas.	Los pesticidas están asociados con las sibilancias alérgicas y no alérgicas.
Web site	The Unintended Consequences of Using Glyphosate (the main ingredient in the herbicide Roundup).	Rushton. S, Spake.A, Charito. L.	2016	Efectos sistémicos en los seres humanos por exposición al glifosato.	Las consecuencias involuntarias por la exposición al glifosato.
Journal of Biological Physics and Chemistry.	Glyphosate, pathways to modern diseases IV: cancer and related pathologies.	Samsel. A, Seneff. S.	2015	Consecuencias sistémicas por exposición al glifosato.	Caminos modernos del glifosato en patologías cancerígenas y otras relacionadas.

Alternative therapies editorial	Glyphosate: Its Effects on Humans.	William. A	2015	Consecuencias sistémicas por exposición al glifosato.	Efectos del glifosato en la salud del ser humano.
Pesticide Action network International	Glyphosate.	Watts. M, et al	2016	Consecuencias de intoxicación por el glifosato.	Glifosato.
Journal of Organic System	Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America.	Swanson .N, Leu. A, Abraham son. J, Wallet.B .	2014	Consecuencias sistémicas por exposición al glifosato.	Deterioro de la Salud de los Seres Humanos provocada por los cultivos transgénicos y el glifosato.
Departament o de Derecho Universidad de San Andrés.	Regulación de los Agroquímicos en la Argentina: hacia una ley general de presupuestos mínimos regulatorios.	Paz.A	2017	Regulaciones de la legislación de los agroquímicos en Argentina.	Regulación de la Legislación sobre el uso del glifosato en Argentina.
“Protocolo de Vigilancia en Salud Publica: Intoxicacio-	De la Hoz. F, et al	2014	Protoco lo de vigilan cia por intoxi-	Protocolo de Vigilancia por intoxicaciones aguda por agroquímicos.	Protocolo de Vigilancia por intoxicaciones aguda por agroquímicos.

nes por sustancias químicas.			cación con agroquí micos.		
------------------------------------	--	--	------------------------------------	--	--

### 3.8. Procedimiento de Recolección de Datos

Los datos para la realización fueron obtenidos de:

- Revista el Centauro de la Universidad de Socorro Colombia.
- Artículo del Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires publicado en International Journal of Toxicology (Diario Internacional de Toxicología).
- Artículo de la facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad Nacional de Córdoba Argentina publicado en International Journal of Clinical Medicine (Diario Internacional de Medicina Clínica).
- Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.
- CES: Salud Pública.
- National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brasil.: Escuela Nacional de Salud Pública de la Fundación Oswaldo Cruz en Río de Janeiro, Brasil.
- Artículo de la Universidad Nacional de Córdoba, Argentina publicado en Journal of Environmental Protection (Diario de la Protección Ambiental).
- Revista del Centro de Investigaciones Económicas, Administrativas y Sociales del Instituto Politécnico Nacional, México.
- Publicación del Departamento de Investigación y extensión de la Caña de Azúcar DIECA, Costa Rica.
- Artículo de la Universidad de Carolina del Norte publicado en la Revista Environmental Health Perspective.
- Artículo de Computer Science and Artificial Intelligence Laboratory, Cambridge, publicado en Journal of Biological Physics and Chemistry.

- Artículo publicado por Andrew William Campbell, publicado en la revista *Alternative therapies*.
- Artículo del PAN: Pesticide Actions Network International.

### **3.9. Procedimiento de Análisis de Datos**

Los análisis de datos de este trabajo de investigación se desarrollarán de acuerdo con el tipo de investigación Cualitativa, sin comparar, tratos estadísticos de la información obtenida.

#### **4. Análisis de Resultados**

En relación con el glifosato, se encontraron diferentes perspectivas según los autores de los artículos estudiados.

El glifosato es el herbicida más utilizado a nivel mundial. Este herbicida desde su inicio ha tenido diferentes usos y una de sus primeras aplicaciones fue en la limpieza de sarro de las calderas, sin embargo, luego se descubrieron que contenía otras propiedades que le permitían tener una aplicación muy eficiente para ser utilizado como herbicida. Lo mencionado anteriormente concuerda con lo dicho por el autor del artículo América Latina y Monsanto. A pesar de que el glifosato ha tenido varios usos y esto ha sido el común en los artículos estudiados en los países utilizados como referencia, el uso principal de este herbicida es para erradicar la mala hierba de los cultivos, lo dicho anteriormente se evidencia en el artículo Efectos de la Intoxicación por Glifosato en la población agrícola. En el caso de Colombia además de los usos mencionados, éste se utiliza para la erradicación de los cultivos ilícitos, como lo son los cultivos de amapola, cocaína y marihuana, lo cual concuerda con lo descrito en los artículos Debate Inicial y Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola.

En Costa Rica, uno de los países utilizados como referencia para la realización de la tesis, además de los usos mencionados, también se utiliza como madurante de los cultivos, como por ejemplo en la caña de azúcar. Lo anterior concuerda con lo dicho en el artículo Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por Glifosato.

El glifosato se utiliza en su mayoría en zonas agrícolas de lugares rurales, esto podría dar a entender que la población más afectada sería aquella que está asociada a las actividades agrícolas debido a la exposición directa con el herbicida, sin embargo, esto no es así porque existen diferentes maneras de dispersar el herbicida, por lo tanto, si éste es utilizado por medio de aspersión aérea, puede generar manifestaciones sistémicas a personas que no estén relacionadas con las actividades agrícolas.

Además, de ser utilizado por medio de aspersión aérea, el herbicida puede contaminar de otras maneras y causar otras manifestaciones en pacientes, como por ejemplo: la contaminación de

fuentes de agua que serán utilizadas para el consumo.. Lo mencionado anteriormente está respaldado por los artículos Environmental Exposure to Glyphosate and Reproductive Health Impacts in Agricultural Population y Efectos de la Intoxicación por Glifosato en la población agrícola.

Las manifestaciones sistémicas por exposición al glifosato se relacionan con la manera en la que se dé el contacto con este herbicida. Estas maneras de contacto se pueden dar por absorción inhalatoria, dérmica, ocular y por vía digestiva, lo cual concuerda con el artículo Protocolo de manejo del paciente intoxicado. Al tener contacto por vía inhalatoria el paciente puede presentar manifestaciones como: náuseas, malestar general, cefalea, disfagia, vómito, irritación, tos y disnea. En el caso de tener contacto por vía cutánea la persona puede presentar eritema, ardor, erupción cutánea y prurito local esto asociado a la disrupción de las funciones de la piel. A nivel ocular se puede presentar irritación conjuntival y visión borrosa. En el caso de tener exposición por la vía digestiva la persona puede presentar Odinofagia, úlceras orales, dolor abdominal, náuseas, vómito y diarrea, las manifestaciones citadas concuerdan con lo mencionado en los artículos Protocolo de manejo de paciente intoxicado, efectos de las intoxicaciones por glifosato en la población agrícola y efectos del glifosato sobre la salud humana y medio ambiente.

Las personas expuestas al glifosato además de tener las manifestaciones sistémicas mencionadas anteriormente también pueden presentar Insuficiencia Renal Crónica asociada a la unión del herbicida con los metales pesados para formar complejos estables, que provocan que el hígado no pueda metabolizarlo, y se generen grandes acumulaciones de sustancias tóxicas en el cuerpo, las cuales provocan alteraciones renales. Otras alteraciones renales que se pueden presentar al tener contacto con el glifosato son: oliguria, hematuria, anuria, incremento en la excreción de sodio, disminución de la concentración plasmática de creatinina y aumento en la concentración de glucosa en orina. Estas manifestaciones asociadas a la parte renal concuerdan con lo dicho en los artículos Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por glifosato y Efectos del glifosato sobre la salud humana. Otro de los órganos que se puede afectar por la exposición al herbicida es el Sistema Nervioso, esto debido a que el herbicida puede agravar o provocar enfermedades por alteración en los aminoácidos como el amoniaco y por las concentraciones de metales como es el caso del azufre y el zinc. Al haber un agotamiento de

los aminoácidos puede generar una disminución en los niveles de los neurotransmisores, en donde los que más se ven afectados son la serotonina y la dopamina. Cuando hay deficiencia de azufre este puede estar asociado a enfermedades como, por ejemplo: Parkinson, Alzheimer y Esclerosis lateral Amiotrófica. En el caso de la deficiencia de zinc se puede asociar a enfermedades como el Alzheimer.

También la exposición al glifosato puede presentar manifestaciones a nivel del sistema reproductor tanto femenino como masculino, dentro de las manifestaciones a nivel del sistema reproductor masculino se pueden mostrar alteraciones en los espermatozoides, y dentro de estas alteraciones se han observado disminución de la actividad mitocondrial, disminución de la movilidad y un aumento en el daño del ADN que podrían generar problemas de fertilidad. A nivel del sistema reproductor femenino pueden generar manifestaciones a nivel del endometrio con un aumento del número de células del estroma y una disminución de los niveles séricos de progesterona lo cual provoca infertilidad en la mujer. Además, la exposición al herbicida puede provocar alteraciones en las mamas, esto si en la persona ya existen células cancerígenas estrógeno receptoras, porque el glifosato se une a los receptores estrogénicos y generan un rápido aumento en el tamaño del cáncer. Otra de las manifestaciones en el sistema reproductor femenino por intoxicación con el glifosato es la inhibición de la enzima aromatasa que se encarga de convertir la testosterona en estrógeno, por lo que genera un desbalance de testosterona- estrógeno, el cual es fundamental para el funcionamiento normal del organismo. Lo mencionado anteriormente, sobre las manifestaciones que se presentan en el Sistema Reproductor, coincide con lo dicho en los artículos América Latina y Monsanto, Efectos de la Intoxicación por glifosato en la población agrícola y Consumo y regulación de alimentos transgénicos contaminados con glifosato y su repercusión en la salud.

A nivel gastrointestinal las manifestaciones que se pueden presentar en los pacientes expuestos al glifosato son: náuseas, vómito, úlceras orales, diarrea, dolor abdominal; y Odinofagia. Además de las manifestaciones mencionadas anteriormente, en el Sistema Digestivo se puede desarrollar un desequilibrio entre las bacterias favorables y perjudiciales, este desequilibrio se genera por el mecanismo de acción del glifosato, que consta de la inhibición de la enzima 5-enovilpiruvilshiquimato-3 fosfato sintasa que es la penúltima enzima en la síntesis de aminoácidos del ácido shuíquico, el cual prohíbe la formación de triptófano, tirosina y

fenilalanina, proceso asociado a la vía metabólica que se genera en las planta, sin embargo esta cadena de reacciones podría ser la causante de las alteraciones en las bacterias del tracto digestivo, las cuales se encargan de la digestión, síntesis de vitaminas y permeabilidad del tracto gastrointestinal. Las bacterias presentes en el tracto digestivo como por ejemplo: la *Escherichia coli* y la *Salmonella spp.* En contacto con el glifosato pueden generar una resistencia a los antibióticos, como por ejemplo: Kanamicina o Ciprofloxacina, esta resistencia a los antibióticos puede causar un problema de salud mundial. . En relación con el hígado, la intoxicación de los pacientes con el glifosato puede causar una esteatohepatitis no alcohólica, asociada al exceso de fructuosa que se presenta en la dieta. Esta manifestación hepática podría estar asociada a la interrupción en el metabolismo intestinal de la fructuosa, y provocar un bloqueo en la vía del shikimato presente en las bacterias del sistema digestivo.

En el sistema cardiovascular la exposición al glifosato puede generar manifestaciones como arritmias sin embargo en los artículos utilizados para la realización de la tesis no se especifica cuál de ellas es la que se puede desarrollar. Otra manifestación que se puede presentar durante la exposición al herbicida es la prolongación de segmento QTc, sin embargo, esta alteración se presenta más en exposiciones agudas ya sea de manera accidental o por una ideación suicida. Lo mencionado anteriormente hace referencia a lo citado por el autor del artículo *Glyphosate Exposure, cardiovascular disease and cancer risk.*

En el sistema Linfático la manifestación que se presenta es el Linfoma No Hodgkin provocado por el daño en el ADN de las células sanguíneas. Lo dicho anteriormente hace referencia a lo citado por el autor del artículo *América Latina y Monsanto.*

La Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC) manifestó la posibilidad de que el glifosato fuera cancerígeno para los seres humanos, mientras que para la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) no existe asociación entre la exposición al glifosato y las manifestaciones cancerígenas que se puedan presentar. A pesar de esta disyuntiva que existe entre las diferentes instituciones, otros autores concuerdan con la relación del glifosato y el cáncer. Cuando hay exposición exponerse al glifosato las manifestaciones sistémicas que se podrían presentar están asociados con daño en el ADN de las células y apoptosis celular. Los cánceres que más han prevalecido al tener exposición con el Glifosato son los de páncreas, riñón, piel, tiroides, mama; y linfoma no Hodgkin. Lo dicho anteriormente sobre las

posibilidades carcinogénicas del glifosato coincide con lo citado por los autores de los artículos Glyphosate Exposure, cardiovascular disease and cáncer risk, Environmental Exposure to Glyphosate and Reproductive Health Impacts in Agricultural population, Differences in the carcinogenic evaluation of glyphosate between International Agency for Research on Cancer (IARC) and the European Food Safety Authority (EFSA).

Otra asociación que existe entre el cáncer y la exposición al glifosato, es que dicho herbicida es capaz de generar un aumento de especies reactivas de oxígeno intracelular, y provocar un desbalance celular y además de esto un daño a los ácidos nucleicos, lípidos y proteínas. Lo mencionado anteriormente concuerda con lo citado por el autor del artículo Glyphosate commercial formulation cause cytotoxicity, oxidative effects and apoptosis on human cells.

La legislación en relación con el uso del glifosato se utiliza en cada país de manera diferente, esto basándose en estudios o investigaciones que se hallan realizado. En el caso de Colombia la legislación existente establece que desde el año 2015 se prohibió el uso de glifosato para erradicación de cultivos ilícitos por medio de aspersión aérea, sin embargo, para el año 2016 se aprobó de nuevo el uso del glifosato para la eliminación de cultivos ilícitos, pero este herbicida se debe utilizar de manera terrestre. A pesar de los estudios realizados en Colombia sobre las manifestaciones sistémicas que presentan las personas que se exponen a este herbicida, aún el glifosato se utiliza para la eliminación de las malas hierbas en los sembradíos. Respecto a la legislación en el campo de la salud, desde el año 2003, se cuenta con un sistema de vigilancia epidemiológica para las intoxicaciones por sustancias químicas, el cual fue reglamentado durante el año 2006, donde se creó el Sistema de Vigilancia de Eventos de Salud Pública que se encarga de realizar una vigilancia rutinaria de intoxicaciones agudas por plaguicidas.

En Brasil el uso del glifosato estuvo suspendido por varios años; sin embargo, para el año 2018 se levantó la orden de prohibición del uso del glifosato, esto debido a que por medio estudios e investigaciones no se encontraron manifestaciones sistémicas de importancia en el ser humano que probaran que este herbicida no se debía utilizar.

En relación con la notificación obligatoria por parte del sistema de salud de intoxicaciones por plaguicidas no se menciona en ningún artículo información de cómo se manejan las intoxicaciones en este país.

En Estados Unidos no se encontró información sobre la legislación de ese país tanto en la parte penal como en la parte del sistema de salud.

En Argentina el uso del glifosato se ha prohibido en 12 ciudades, sin embargo en las otras ciudades no se ha prohibido del todo, sino que más bien se regula el uso para poder disminuir las manifestaciones que se presentan en las personas. A pesar de lo mencionado anteriormente en el año 2020 se estableció la ley XVI – 124 en la cual se prohíbe el uso del glifosato en lugares urbanos del país.

En Costa Rica la Defensoría de los Habitantes emitió una serie de recomendaciones al Ministerio de Salud para que este ente levante una orden sanitaria, debido al mal uso del glifosato, ya que este solo debe ser utilizado en zonas agrícolas, sin embargo, en este país se utiliza en zonas no agrícolas lo cual puede generar amplia exposición al glifosato y severas manifestaciones sistémicas. Al tener un uso que no sea de origen agrícola este debe ser notificado al Ministerio de Salud para que este emita la autorización, tomando en cuenta que debe tener un registro sanitario.

Durante el año 2019 el Ministro de Agricultura y Ganadería, el Dr Arauz Cavallini indicó que los productos que contienen glifosato dentro de sus ingredientes han sido muy efectivos desde el punto de vista agronómico, por lo que no existe evidencia para generar una prohibición de su uso.

En relación con la legislación en el área de la salud, en Costa Rica existe un decreto que establece una boleta de notificación para la intoxicación aguda por plaguicidas denominada la VE03s. La notificación asociada a los plaguicidas se encuentra dentro del grupo D por lo que esta notificación e investigación no son inmediatas. Al ser una notificación urgente, en este país no existe un manejo posterior a la intoxicación por este herbicida, lo cual genera

que no se puedan visualizar las manifestaciones crónicas que se originen en estos pacientes cuando se expongan al glifosato. Lo mencionado sobre la legislación coincide con lo dicho en

el Decreto de Vigilancia de Costa Rica, Prohibición del Glifosato, Regulación de los agroquímicos en Argentina, Protocolo de Vigilancia en Salud Publica Colombia.

## Capítulo V

### 5.1 Conclusiones

La revisión bibliográfica para la presente tesis se realizó para recopilar información a nivel nacional e internacional sobre la relación que existe entre la exposición al glifosato y las manifestaciones sistémicas que se pueden presentar.

Las manifestaciones sistémicas a las que se exponen las personas son: las alteraciones dermatológicas, gástricas, cancerígenas, celulares, reproductivas, cardíacas, nerviosas y renales, como consecuencia de exposiciones directas o indirectas al herbicida. La mayoría de los autores consultados apoyan la fuerte relación que existe entre el glifosato y las manifestaciones que presentan las personas expuestas al glifosato, para el desarrollo de la tesis la muestra está basada en personas mayores de 18 años. Las manifestaciones sistémicas que se presentan al tener exposición al glifosato pueden tener relación con el tipo de actividad que se desarrolla con el herbicida y además con el tiempo de exposición de la persona. . A pesar de que la mayoría de los autores apoyan la relación que existe entre la exposición al glifosato y las manifestaciones sistémicas, existen otros que difieren en esta asociación como es el caso de los autores Portier y Hosseini et al, los cuales concluyen que hay pruebas limitadas de asociación entre la exposición al glifosato y las manifestaciones sistémicas que se presentan en las personas.

Tras realizar la revisión bibliográfica se pudo observar que las manifestaciones sistémicas provocadas por exposición al glifosato se pueden originar en diferentes órganos y entre ellos se encuentran los siguientes: sistema nervioso central, sistema reproductor femenino y masculino, sistema renal, sistema digestivo, sistema linfático, sistema cardiovascular y piel. A pesar de ser las manifestaciones sistémicas anteriormente mencionadas las más frecuentes, esto no implica que al tener exposición al glifosato se podrían generar otro tipo de manifestaciones que pueden ser aun objeto de estudio y por esa razón no son mencionadas.

Las manifestaciones sistémicas son: en la piel, una dermatitis irritativa que lleva a que se dé prurito y enrojecimiento. En el sistema digestivo se presentan náuseas, vómitos, diarrea, Odinofagia, úlceras bucales, Esteatohepatitis no alcohólica y un desequilibrio entre las

bacterias favorables y perjudiciales que pueden generar una alteración en el mecanismo de la digestión y síntesis de vitaminas. En el sistema renal la exposición con el glifosato puede desarrollar hematuria, una disminución del volumen urinario, aumento en la excreción de sodio, disminución de la concentración plasmática de creatinina, aumento en la concentración de glucosa en orina y esto llevar a una insuficiencia renal crónica. En el sistema linfático la exposición a este herbicida puede desarrollar un linfoma no Hodking. En el sistema nervioso la exposición con el glifosato puede generar el desarrollo de varias patologías y dentro de ellas se encuentran la confusión, el Parkinson, el Alzheimer, y Esclerosis Lateral Amiotrófica. En el sistema reproductor masculino se produce una alteración de los parámetros seminales y dentro de ellos se encuentran: la movilidad, la viabilidad, la concentración, la morfología, el daño al ADN de espermatozoide que puede llevar a una infertilidad en estos pacientes. En el sistema reproductor femenino se pueden presentar modificaciones a nivel del endometrio con un aumento en el número de células del estroma y una disminución de los niveles séricos de progesterona y provocar infertilidad. En las mamas, si en la mujer existe células cancerígenas estrógenos receptoras puede provocar desarrollo y aumento del cáncer. Además de las manifestaciones sistémicas mencionadas anteriormente la exposición al glifosato también puede generar un desbalance de testosterona- estrógenos, y provocar que la inhibición de la enzima aromatasas, se genere un mal funcionamiento del sistema reproductor.

La relación que existe entre la exposición al glifosato y las patologías carcinogénicas es que este puede generar alteraciones en el ADN celular y apoptosis de las células. Existen instituciones y autores que apoyan la asociación del glifosato y las patologías cancerígenas como es el caso de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC), mientras que hay otros que desmienten la asociación que existe entre la exposición al glifosato y el cáncer como lo es la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria. Esta disyuntiva entre la asociación del glifosato y el cáncer puede dificultar la clasificación de este herbicida para poder manejarlo diferente, y así establecer las posibles alteraciones que pueda generar en las células..

La legislación de los países mencionados en la tesis sobre el glifosato toma como punto de partida un manejo adecuado del herbicida, para disminuir las manifestaciones que se puedan presentar cuando hay exposición al glifosato. En países donde se utiliza por medio de

aspersión aérea se ha detenido su uso porque de esta forma no hay manera de regularlo. Además, se ha evitado utilizar el herbicida en lugares urbanos para evitar que exista una amplia exposición de la población al glifosato y así centralizar su aplicación, solo en lugares en donde se necesita para la eliminación de mala hierba, cultivos ilícitos o madurante de cultivos.

En lo que concierne a la legislación existente relacionada al sistema salud se concluye que países como Costa Rica y Colombia, presentan una notificación obligatoria sobre la intoxicación agudas de herbicidas; sin embargo, estas no tiene un seguimiento de las consecuencias al presentar una exposición al largo plazo. En relación con los otros países mencionados en la tesis, no se pudo obtener información acerca del manejo que debe darle el sistema de salud de cada país.

## 5.2 Recomendaciones

- Fortalecer los servicios de préstamo de salud, de herramientas que permitan identificar de manera oportuna las personas que tienen exposición al herbicida y poderles brindar visitas médicas periódicas y así evitar saturación de servicios por personas que presentan complicaciones posteriores por exposiciones al herbicida a largo plazo.
- Por ser Costa Rica un país amplio en el campo agrícola, lugar donde más se utiliza el herbicida, se debe realizar la búsqueda de población de riesgo para así promover la consulta temprana, priorizando estudios en pacientes que presenten manifestaciones clínicas, y así evitar la evolución de las intoxicaciones a patologías de difícil manejo.
- Se incita a promover estudios de seguimiento a personas que ya tengan patologías de difícil manejo como consecuencia de la exposición prolongada al glifosato.
- Se recomienda al Ministerio de Agricultura y Ganadería realizar campañas en relación con el manejo que debe dársele al herbicida.
- Se le sugiere al Ministerio de Salud realizar campañas para que las personas que están relacionadas con el herbicida sepan las manifestaciones a corto y a largo plazo que se pueden presentar para que se les dé un manejo de manera oportuna.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

Aranda. G, Valenzuela. A, Garcia.D, Almeira. J, (2015). Efectos del glifosato sobre la salud humana, Universidad de Socorro Colombia, Sitio web: <https://revistas.unilibre.edu.co/index.php/centauro/article/view/2473/1908>

Alfaro. R (2014) Medio Ambiente y Nefrotoxicidad por Glifosato, Departamento de Investigación y Extensión de la caña de Azúcar, Costa Rica. Sitio web: <https://servicios.laica.co.cr/laica-cv-biblioteca/index.php/Library/download/YESuNbdGfxBhVoeLliIbIuMZqoJcgwVG>

Avila. M, Maturano. E, Etchegoyen, Silvina.F, Maclean.B, (2017). Association between Cancer and Environmental Exposure to Glyphosate, International Journal of Clinical Medicine, Vol. 8, pp 73-85. Sitio web: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581813517906?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581813517906?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Borrego. R. (2016). Anatomía Fisiología Y Patología Cardíaca Y Grandes Vasos, de Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría. Hospital Virgen de la Salud. Toledo. España Sitio web: <https://ajibarra.org/D/post/anatomia-fisiologia/>

Cacabelos. R. (2001). ENFERMEDAD DE ALZHEIMER, de revista colombiana de psiquiatría Sitio web: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcp/v30n3/v30n3a02.pdf>

Campuzano. C, Feijoó, L, Manzur. K, Muñoz. M, Rendon. J, Zapata. J. (2017). Efectos de la intoxicación por glifosato en la población agrícola: revisión de tema. Sitio Web: [https://www.researchgate.net/publication/323596472\\_Efectos\\_de\\_la\\_intoxicacion\\_por\\_glifosato\\_en\\_la\\_poblacion\\_agricola\\_Revision\\_de\\_Tema/link/5a9f454aa6fdcc22e2cb51ca/download](https://www.researchgate.net/publication/323596472_Efectos_de_la_intoxicacion_por_glifosato_en_la_poblacion_agricola_Revision_de_Tema/link/5a9f454aa6fdcc22e2cb51ca/download)

Carracedo.J, Ramírez. R. (2020). Fisiología Renal, de Sociedad Española de Nefrología Sitio web: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-fisiologia-renal-335>

Chaufan. G, Coalova. I, Ríos. M, (2014). Glyphosate Commercial Formulation Causes Cytotoxicity, Oxidative Effects, and Apoptosis on Human Cells: Differences With its Active Ingredient. Journal of Toxicology, Vol 33, pp 29-38. Sitio web: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581813517906?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1091581813517906?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

De la Hoz. F, Martinez. M, Pacheco. O, Quijada. H. (2014). Protocolo de Vigilancia en Salud Pública: Intoxicaciones por sustancias químicas. Sitio web: <http://181.48.57.101/carpetas/Formatos%20y%20Docs/11.SALUD%20PUBLICA/4.GUIAS/VIGILANCIAS/PRO%20Intoxicaciones.pdf>.

Fairview Health. 2019. Anatomía del Sistema Digestivo. [https://www.fairview.org/sitecore/content/Fairview/Home/Patient-Education/Articles/Spanish/a/n/a/t/o/Anatom%C3%ADa del sistema digestivo 85122 espa%C3%B1ol](https://www.fairview.org/sitecore/content/Fairview/Home/Patient-Education/Articles/Spanish/a/n/a/t/o/Anatom%C3%ADa%20del%20sistema%20digestivo%2085122%20espa%C3%B1ol)

Hall.J. (2011). Fisiología Medica. ELSEVIER. Edición 12.

Hoppin. J, Umbach. D, Long. S, London.S, Henneberger.P, Blair. A, Alavanja. M, Beane. L, Sandler.D (2017) Pesticides are Associated with Allergic and Non-Allergic Wheeze among Male Farmers. Environmental Health Perspectives, Vol.12. Sitio web: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/full/10.1289/EHP315>

Instituto Nacional de Cáncer. Sitio web: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/sistema-linfatico>

Khan Academy, 2021. La sinapsis. Sitio web: <https://es.khanacademy.org/science/biology/human-biology/neuron-nervous-system/a/the-synapse>.

Knudtson.J, McLaughlin.J. 2019. Ciclo menstrual. Sitio web: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/salud-femenina/biolog%C3%ADa-del-aparato-reproductor-femenino/ciclo-menstrual>.

Moreno. J. Sistema Circulatorio. 20 mayo, de Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina de la Universidad de Granada Sitio web: <https://www.ugr.es/~jmmayuso/Archivos%20colgados%20Terapia/Sistema%20Cardiovascular%20I.pdf>

Myers. J, Antoniou.M, Blumbeg.B, Carroll, Colborn.T, Everett.L, Hansen.M, Landrigan.P, Lanphear.B, Mesnage.R, Vandenberg.L. (2016). Concerns over use of glyphosate-based

herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. Environmental Health, USA. Sitio web: <https://ehjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12940-016-0117-0>

Parada. R, (2021). Espermatogénesis. Sitio web: <https://www.lifeder.com/espermatogenesis/>

Paz.A (2017). Regulación de los Agroquímicos en la Argentina: hacia una ley general de presupuestos mínimos regulatorios. Sitio web: <https://repositorio.udes.edu.ar/jspui/bitstream/10908/15623/1/%5BP%5D%5BW%5D%20T.%20G.%20Abo.%20Paz%20Belada,%20Alejandro.pdf>

Peña. L, Zuluaga. A. (2017). Protocolos de Manejo del Paciente Intoxicado. Universidad de Antioquia, p 71. Sitio web: [http://ciemto.medicinaudea.co/system/comfy/cms/files/files/000/000/944/original/Protocolos\\_de\\_Manejo\\_del\\_Paciente\\_Intoxicado\\_Ebook\\_.pdf](http://ciemto.medicinaudea.co/system/comfy/cms/files/files/000/000/944/original/Protocolos_de_Manejo_del_Paciente_Intoxicado_Ebook_.pdf)

Perez. A, Garcia. M. (2017). Impétigo Ampolloso, de Acta pediátrica de México, Instituto Nacional de Pediatría Sitio web: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/4236/423658497008/html/index.html>

Provencio. M. (2020). Linfoma No Hodgkin, de Sociedad Española de Oncología Médica Sitio web: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/linfoma-no-hodgkin?start=6>

Quintana. A. (2018) Sistema Linfático. Sitio web: <https://slideplayer.es/amp/14451723/>

Restrepo. C, Parra. C. (2018). Anatomía y Fisiología Renal. Sitio web: <http://asocolnef.com/wp-content/uploads/2018/12/ANATOMIA-Y-FISIOLOGIA-RENAL.pdf>

Roma. F (2017) Glyphosate exposure, cardiovascular diseases and cancer risks. Rio de Janeiro, Brasil. Sitio web: [https://www.researchgate.net/profile/Francisco\\_Jose\\_Roma\\_Paumgarten/publication/312543921\\_Glyphosate\\_exposure\\_cardiovascular\\_diseases\\_and\\_cancer\\_risks/links/5b0861e3aca2725783e5db20/Glyphosate-exposure-cardiovascular-diseases-and-cancer-risks.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Francisco_Jose_Roma_Paumgarten/publication/312543921_Glyphosate_exposure_cardiovascular_diseases_and_cancer_risks/links/5b0861e3aca2725783e5db20/Glyphosate-exposure-cardiovascular-diseases-and-cancer-risks.pdf)

Rushton. S, Spake. A, Chariton. L. (2016). The Unintended Consequences of Using Glyphosate (the main ingredient in the herbicide Roundup). Sitio Web:

[https://content.sierraclub.org/grassrootsnetwork/sites/content.sierraclub.org/activistnetwork/files/teams/documents/The\\_Unintended\\_Consequences\\_of\\_Using\\_Glyphosate\\_Jan-2016.pdf](https://content.sierraclub.org/grassrootsnetwork/sites/content.sierraclub.org/activistnetwork/files/teams/documents/The_Unintended_Consequences_of_Using_Glyphosate_Jan-2016.pdf).

Samsel. A, Seneff.S. (2015) Glyphosate, pathways to modern diseases IV: cancer and related pathologies. USA. Sitio web: [https://www.gentechvrij.nl/plaatjesgen/Glyphosate\\_pathways\\_to\\_modern\\_diseases\\_IV\\_cancer\\_and\\_related\\_pathologies.pdf](https://www.gentechvrij.nl/plaatjesgen/Glyphosate_pathways_to_modern_diseases_IV_cancer_and_related_pathologies.pdf)

Secretaria de Educación Pública (2015) América Latina y Monsanto. México, Vol. 10. Sitio web: <https://biblat.unam.mx/hevila/MundosingloXXI/2015/no35/1.pdf>

Standford Childrens Health. (2021). Anatomía de la Piel. <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=anatomadelapiel-85-P04436>

Swanson. N, leu. A, Abrahamson.J, Wallet. B. (2014). Genetically engineered crops, glyphosate and the deterioration of health in the United States of America. Journal of Organic Systems, Vol. 9. Sitio web: [https://www.researchgate.net/profile/Nancy\\_Swanson/publication/283462716\\_Genetically\\_engineered\\_crops\\_glyphosate\\_and\\_the\\_deterioration\\_of\\_health\\_in\\_the\\_United\\_States\\_of\\_America/links/563fde7d08aec6f17ddb8426/Genetically-engineered-crops-glyphosate-and-the-deterioration-of-health-in-the-United-States-of-America.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Nancy_Swanson/publication/283462716_Genetically_engineered_crops_glyphosate_and_the_deterioration_of_health_in_the_United_States_of_America/links/563fde7d08aec6f17ddb8426/Genetically-engineered-crops-glyphosate-and-the-deterioration-of-health-in-the-United-States-of-America.pdf)

Visible Body. (2021). Sitio web: <https://www.visiblebody.com/es/learn/nervous/system-overview>

Walter D. Cardona Maya, (2019). El glifosato afecta negativamente a los espermatozoides humanos: evidencia in vitro, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Sitio web: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1696699.pdf>

Walter. J (2014) Linfoma no Hodgkin, Leukemia and Lymphoma Society. Sitio web: [https://www.lls.org/sites/default/files/file\\_assets/sp\\_nhl.pdf](https://www.lls.org/sites/default/files/file_assets/sp_nhl.pdf)

Watts. M, Clausen. P, Lyssimachou. A, Shutte. G, Guadagnini.R, Marquez.E. (2016). Glyphosate. Sitio Web:

William.A. (2014). Glyphosate: Its Effects on Human. *Alternative Therapies*. Vol. 20. Sitio web: <https://search.proquest.com/openview/1555c4737aeb400c9883248531ada296/1?pq-origsite=gscholar&cbl=32528>