

# INTOXICACIÓN POR GLIFOSATO

Por doctor Ubier Eduardo Gómez Calzada  
*Médico Toxicólogo Clínico*

## Generalidades

El Glifosato es un herbicida organofosforado (OF) no inhibidor de las colinesterasas que inhibe selectivamente la EPSP-sintetasa (enolpiruvilchiquimato-fosfato sintetasa) por la vía del ácido shikimico, una enzima que está presente en las plantas y ausente en los animales, indispensable para la síntesis de proteínas y sin cuya actividad las plantas se marchitan y mueren. Se emplea para el control de malezas perennes y algunas hierbas anuales y bianuales. Es muy móvil en el agua y en la tierra y se trasloca rápidamente en la planta y sus raíces (Marquis et al, 1981). El glifosato se degrada en el suelo y no es de esperarse su presencia luego de 4 meses (Muller et al, 1981). El Glifosato se une a la tierra formando compuestos inactivos como la N-nitrosamina y el ácido amino-metil fosfórico (Young & Khan, 1978; Khan & Young 1977). El pH de su sal isopropilamina es de 4.5.

## Epidemiología

Desafortunadamente, no se conocen estadísticas en Colombia de intoxicaciones por Glifosato, pero es bien sabido, que constituye un herbicida de amplia comercialización (Candela XL<sup>®</sup>, Faena 320<sup>®</sup>, Glifosol SL<sup>®</sup>, Glyfosan SL<sup>®</sup>, Glyphogan 480 SL<sup>®</sup>, Panzer 320<sup>®</sup>, Panzer 480 SL<sup>®</sup>, Patrol SL<sup>®</sup>, Ranger SL<sup>®</sup>, Regio<sup>®</sup>, Rocket SG<sup>®</sup>, Rocky SL<sup>®</sup>, Round-up SG<sup>®</sup>, Round-up SL<sup>®</sup>, Tunda SL<sup>®</sup>) y mensualmente se documentan varios casos de intoxicación en los servicios de salud.

## Dosis Tóxica

La cantidad tóxica de Glifosato por vía oral, ha sido calculada en aproximadamente 104 mililitros del compuesto comercial Round-up<sup>®</sup>, pero no se ha documentado muerte alguna con ingestiones de menores de 150 mililitros del concentrado (Tominack et al, 1991). La DL50 en roedores es aproximadamente 4.000 mg/kg. La cantidad promedio calculada de

Roundup ® al 40% ingerido en 9 casos fatales de ingestión suicida, fue de 206 mililitros Sawada et al, 1988).

## **Metabolismo**

La cantidad de Glifosato que alcanza el plasma a partir de la piel se ha calculado en 0.5 a 154 mcg/cm<sup>2</sup>, lo que equivale a menos del 2% (Wester et al, 1991).

El Glifosato se elimina rápidamente por vía urinaria, su depuración renal ha sido calculada en 52.9 mililitros/minuto (Hiraiwa et al, 1990); habitualmente no se detecta en la orina al segundo o tercer día post-intoxicación, sin embargo ha llegado a detectarse hasta 9 días después de la ingestión de grandes cantidades (Kawamura et al, 1987; Hiraiwa et al, 1990). Con base en cálculos obtenidos de un modelo monocompartmental se ha estimado la vida media corporal del Glifosato en aproximadamente 2 días (Brewster et al 1991). Estudios realizados en animales sugieren que sólo el 1% de los metabolitos permanecen en el cuerpo 7 días después de una exposición oral y ninguno 7 días después de una exposición dérmica. Parece ser que las concentraciones tisulares de Glifosato disminuyen rápidamente en todos los tejidos excepto en el tejido óseo (Brewster et al, 1991; Wester et al, 1991).

Para efectos de las mediciones orgánicas el Glifosato y su principal metabolito, el ácido amino-metil fosfónico (AAMF), se han medido por cromatografía gaseosa (Deyrup et al, 1985), cromatografía líquida de alta resolución (Cowell et al, 1986), cromatografía gaseosa/espectrometría de masa (Kageura et al, 1988) o espectroscopia de resonancia magnética nuclear (Dickson et al, 1988). Ninguno de esos métodos está habitualmente disponible para uso clínico.

## **Formulación**

El Glifosato se formula mezclado con el surfactante aniónico polioxietilenamina (POEA), cinco veces más tóxico que el mismo glifosato y su principal formulación el Round Up®, ha demostrado ser hasta 22 veces más tóxico en los seres humanos que el glifosato en ratas. Algunos autores consideran que el surfactante empleado en el compuesto puede ser responsable de la toxicidad observada en 56 casos de ingestión oral (Sawada et al, 1988; Moses, 1989) y de la toxicidad cardiaca en perros (Tai et al, 1990). El surfactante propicia la abrasión de la superficie cerosa de las

hojas para favorecer la penetración del glifosato a las plantas, pero actúa de manera similar en la piel y membranas mucosas humanas y animales, contribuyendo a la aparición de afecciones dérmicas y potencializando la toxicidad por ésta vía. De acuerdo con el Departamento de Estado norteamericano en Colombia se aplica el Round Up Ultra ® (43.9% de glifosato + POEA), añadiendo además otro surfactante, el cosmo Flux 411F, el cual puede cuadruplicar la acción biológica del agrotóxico. De acuerdo con el Consejo Nacional de Estupefacientes, esta mezcla de glifosato puede ir en concentración 26 veces mayor que la recomendada en la agricultura.

### **Mecanismo de Acción**

Se ha postulado que el mecanismo de toxicidad en los humanos y animales puede estar relacionado con el desacople de la fosforilación oxidativa mitocondrial, aunque esto no se ha comprobado de manera concluyente (Talbot et al 1991).

### **Cuadro Clínico**

Las intoxicaciones humanas con Glifosato generalmente suceden durante intentos suicidas, exposiciones accidentales ó actividades agrícolas. La ingestión aguda de Glifosato puede causar odinofagia, erosión de las mucosas (Sawada et al, 1988), vómito (Chen et al 1995), diarrea (Pers Comm, 1984), compromiso del estado mental (Matsukawa et al, 1991), oliguria/anuria (Chen et al, 1995), hipertermia, edema pulmonar no cardiogénico (Sawada et al, 1987), broncoespasmo (Yang et al, 1995), arritmias cardiacas (Tominack et al, 1991), hipotensión (Talbot et al, 1991) o shock (Tominack et al, 1991).

En relación con las arritmias cardiacas se han reportado diferentes tipos de éstas: taquicardia (Menkes et al, 1991, Temple & Smith 1992), arritmias ventriculares, bradicardia y paro cardiaco (Tominack et al, 1991). En un estudio in vitro, el efecto directo del Glifosato se examinó en músculo cardiaco aislado de rata. El aumento de la dosis de la mezcla Glifosato-Surfactante produjo disminución del inotropismo y cronotropismo cardíacos; la aplicación del Glifosato sin surfactante solo disminuyó gradualmente el inotropismo cardiaco (Tai et al, 1995).

No se ha evidenciado teratogenicidad ni carcinogenicidad causados por Glifosato (WHO, 1986).

## **Laboratorio**

Las alteraciones de laboratorio descritas después de la exposición oral a Glifosato son: acidosis metabólica (Matsukawa et al, 1991), hiperglucemia, hiponatremia, hiperpotasemia (Menkes et al, 1991), elevación de las enzimas hepáticas (Sawada et al, 1988), leucocitosis (Tominack et al, 1991) y compromiso de la función renal; por lo tanto a las personas expuestas a Glifosato se les debe solicitar: hemoleucograma completo, dextrometer, creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, pruebas de función hepática, ionograma incluyendo magnesio, gases arteriales y citoquímico de orina.

## **Tratamiento**

El tratamiento de la intoxicación por Glifosato es sintomático e incluye:

1. Oxigenoterapia.
2. No se recomienda la inducción del vómito aunque se puede presentar espontáneamente.
3. Realizar lavado gástrico con solución salina.
4. Suministrar de carbón activado 1-2 gr/Kg de peso corporal en solución al 25% por sonda nasogástrica
5. Suministrar Manitol 1 gr/Kg de peso (5 cc/K) por sonda nasogástrica, o en su defecto catártico salino (Sulfato de magnesio en sal) 250 mg por kilo de peso, en solución al 20-25%.
6. Evitar el uso de atropina y aminas simpaticomiméticas, excepto en el caso de hipotensión en el que se debe considerar la administración de dopamina o noradrenalina.
7. Suministre suficiente cantidad de cristaloides para mantener un gasto urinario de 1 – 2 ml/kg/hora.
8. El glifosato es hemodializable por lo que en caso de falla renal está indicada la hemodialisis (Tsuda et al, 1989).
9. En caso de acidosis metabólica con pH menor de 7.1, se debe suministrar un bolo bicarbonato de sodio a dosis de 1 mEq/kg disuelto en agua destilada, para pasar en una hora.
10. Las intoxicaciones orales graves pueden requerir de soporte ventilatorio.
11. La radiografía de tórax debe reservarse para los pacientes sintomáticos respiratorios.
12. Se debe considerar la endoscopia digestiva si se documentan signos de irritación del tracto digestivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brewster DW, Warren J & Hopkins WE II: Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: tissue distribution identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. *Fund Appl Toxicol* 1991; 17:43-51.
2. Chen KW, Huang JH, Sung JM et al: Clinical experience of glyphosate-surfactant herbicide intoxication: a review of 100 cases (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:722.
3. Cowell JE, Kunstman JL, Nord PJ et al: Validation of an analytical residue method for analysis of glyphosate and metabolite: an interlaboratory study. *J Agric Food Chem* 1986; 34:955-960.
4. Deyrup CL, Chang SM, Weintraub RA et al: Simultaneous esterification and acylation of pesticides for analysis by gas chromatography. 1. Derivatization of glyphosate and (aminomethyl) phosphonic acid with fluorinated alcohols-perfluorinated anhydrides. *J Agric Food Chem* 1985; 33:944-947.
5. Dickson SJ, Meinhold RH, Beer ID et al: Rapid determination of glyphosate in postmortem specimens using  $^{31}\text{P}$  NMR. *J Anal Toxicol* 1988; 12:242-286.
6. Hiraiwa K, Okabayashi K, Ohtani M et al: Comparison between the effect of hemodialysis, hemoperfusion and diuresis on glyphosate excretion in Roundup herbicide poisoning. *Chuudoku Kenkyuu* 1990; 3:165-171. (In Japanese).
7. Kageura M, Hieda Y, Hara K et al: Analysis of glyphosate and (aminomethyl) phosphonic acid in a suspected poisoning case. *Hihon Hooigaku Zasshi* 1988; 42:128-132.
8. Kawamura K, Nobuhara H, Tsuda K et al: Two cases of glyphosate (Roundup) poisoning. *Gekkan Yakuji* 1987; 29:163-166. (In Japanese)

9. Khan SU & Young JC: N-nitrosamine formation in the soil from the herbicide glyphosate. *J Agr Food Chem* 1977; 25:1430-1432.
10. Marquis, L. Y.; Comes, R. D.; and Yang, C. Glyphosate in submersed vascular plants. *Weed Sci.*, 29:229-236, 1981.
11. Matsukawa Y, Hachisuka H, Sawada S et al: Bialaphos poisoning with apnea and metabolic acidosis. *Clin Toxicol* 1991; 29:141-146.
12. Menkes DB, Temple WA & Edwards IR: Intentional self-poisoning with glyphosate-containing herbicides. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:103-107.
13. Moses M: Glyphosate herbicide toxicity (letter). *JAMA* 1989; 261:2549.
14. Muller, M. M.; Rosenberg, D.; Siltanen, H.; and Wartiovaara, T.; Fate of Glyphosaaate and its nitrogencycling in two Finnish agriculture soils. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, 27: 724-730, 1981.
15. Personal Communication: National Pesticide Network, June, 1984.
16. Sawada Y & Nagai Y: Roundup intoxication - its clinical status and participation with surface active agents. *Igaku no Ayumi* 1987; 143(1):25-27. (In Japanese)
17. Sawada Y, Nagai Y, Ueyama M et al: Probable toxicity of surface-active agent in commercial herbicide containing glyphosate (letter). *Lancet* 1988; 1:299.
18. Tai T, Yamashita M & Wakimori H: Hemodynamic effects of Roundup, glyphosate and surfactant in dogs. *Chudoku Kenkyu* 1990; 3:63-68.
19. Tai T, Yamashita M & Wakimori H: Effect of Roundup on isolated rat cardiac muscle (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:721.
20. Talbot AR, Shiaw MH, Huang JS et al: Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Round-up'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10:1-8.
21. Temple WA & Smith NA: Glyphosate herbicide poisoning experience in New Zealand. *New Zealand Med J* 1992; 105:173-174.

22. Tominack RL, Yang GY, Tsai WJ et al: Taiwan National Poison Center survey of glyphosate-surfactant herbicide ingestions. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991; 29:91-109.
23. Wester RC, Melendres J, Sarason R et al: Glyphosate skin binding, absorption, residual tissue distribution, and skin decontamination. *Fund Appl Toxicol* 1991; 16:725-732.
24. WHO: Pesticide residues in food. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and a WHO Expert Group on Pesticide Residues; Roma, Italia, Octubre, 1986, p 31.
25. Yang CC, Lin TJ, Ger J et al: Possible bronchial asthma necessitating prolonged mechanical ventilation in a patient with Roundup poisoning (abstract). *Ann Emerg Med* 1995; 26:722-723.
26. Young JC & Khan SU: Kinetics of nitrosation of the herbicide glyphosate. *J Environ Sci Health (B)* 1978; 13:59-72.