



Glifosato como disruptor endocrino: una revisión bibliográfica.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C

2025-I



Glifosato como disruptor endocrino: una revisión bibliográfica.

ESTUDIANTES:

Laura Valentina Ching Patiño
Laura Catalina Castañeda Palacios

ASESORA DE PROYECTO DE GRADO:

Patricia Cifuentes Prieto

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

BOGOTÁ D.C
2025-I



Del campo a las células, el efecto endocrino del glifosato: una revisión bibliográfica.

APROBADA _____

JURADOS :

Martha Margarita Gonzalez Beltran
Devi Nereida Puerto Jimenez

ASESORES:

Patricia Cifuentes Prieto

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

TRABAJO DE GRADO

BOGOTÁ D.C
2025-I

Agradecimientos

Agradecemos profundamente a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca y a la Facultad de Ciencias de la Salud por abrirnos las puertas de esta institución, a nuestra directora de tesis, la Dra. Patricia Cifuentes Prieto, por su paciencia, dedicación y valiosos consejos durante todo el proceso de investigación. Su orientación ha sido fundamental para la culminación de este trabajo. También queremos agradecer a nuestras familias, en especial a nuestros padres, por su apoyo incondicional y su confianza en nosotras. Finalmente, gracias a mis compañeros de la universidad, cuyo intercambio de ideas ha enriquecido este proyecto.

Dedicatoria

Laura Castañeda: Dedico este trabajo a mis hermanas Andrea y Leydi, por ser un ejemplo de perseverancia y superación, a mis sobrinos Ángel y Sebastian, por impulsarme a ser mejor cada día, a mi hermano William, quien me inspiró a seguir mis sueños y me enseñó a nunca rendirme, a mis abuelas Eva y Aurora, por su ejemplo de amor, sacrificio y constancia, especialmente a mi abuelo Luis Humberto, quien me enseñó a hacer las cosas con amor, enfrentar la vida con carácter y por construir un hogar para que todos sus hijos y nietos pudiéramos crecer en un ambiente libre y seguro, también el agradecimiento a esos amigos que se convierten en familia Mauricio, Michelt, Laura y Karol, a Bruno y Tara, por darle color y alegría a los momentos de frustración y cansancio. Finalmente, a mis padres Yolanda y William, quienes nunca me dieron una idea de que no podía hacer lo que quisiera o ser quien quisiera ser, en realidad mi más grande inspiración nace de ustedes, ojalá algún día pueda ser como ustedes. A mi familia por años de esfuerzo, amor y sacrificio.

Valentina Ching: A mis padres Liliana y Ben Hurt por su apoyo incondicional en la búsqueda de mis sueños, a mi hermano Andres por ser mi motivación y alegría, a mis amigas Catalina y Karol por ser mi segunda familia que me acompañó e inspiró a seguir adelante y, por último, a cada persona que a lo largo del camino me impulsó y aportó para cumplir esta meta.

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

1. RESUMEN	6
2. INTRODUCCIÓN	7
2.1. Objetivo general	7
2.2. Objetivos específicos	7
3. ANTECEDENTES	10
4. MARCO REFERENCIAL	11
5. DISEÑO METODOLÓGICO	22
5.1. Universo, población, muestra	
5.2. Hipótesis, variables, indicadores.	
5.3. Técnicas y procedimientos.	
6. RESULTADOS	22
7. DISCUSIÓN	29
8. CONCLUSIONES	36
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	36
10. ANEXOS.	



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA

Glifosato como disruptor endocrino: una revisión bibliográfica.

RESUMEN

El glifosato es uno de los herbicidas más efectivos utilizados para el control y la erradicación de malezas, sin embargo, se encuentra en discusión su rol como potencial disruptor endocrino en el ser humano. A partir de una revisión bibliográfica para poder identificar los posibles efectos endocrinos del glifosato en publicaciones referentes a las posibles consecuencias hormonales por exposición al herbicida, se determinó que los mecanismos de acción a través de los cuales actúa, son la desregulación en las vías del ciclo celular y reparación del ADN, inducción de apoptosis, hiperplasia, necrosis, proliferación celular, alteraciones genéticas que afectan los niveles de expresión hormonal, aumento del estrés oxidativo e inhibición de enzimas involucradas en el proceso de síntesis hormonal. Aunque la exposición podría parecer mayor en la población que trabaja directamente con este compuesto existe un traslado de la contaminación del campo al contexto doméstico a través de los elementos y medidas de protección personal implementadas por los trabajadores. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos como Scopus, PubMed y NCBI. Se utilizaron términos como “glyphosate”, “exposure” y “endocrine disruptor” para poder direccionar la búsqueda. Finalmente, se encontró que el glifosato tiene la capacidad de interferir en el equilibrio hormonal principalmente de los estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas, en consecuencia, los efectos endocrinos más frecuentemente hallados en la literatura son alteraciones en la fertilidad, el desarrollo sexual y el metabolismo, sugiriendo así posibles repercusiones en el desarrollo y crecimiento desde el embarazo. Palabras claves: glifosato, disrupción endocrina, hormonas, mecanismos de acción, exposición.

Estudiantes

Laura Valentina Ching Patiño

Laura Catalina Castañeda Palacios

Docente

Patricia Cifuentes

Fecha

2025-I

Introducción

El glifosato es una sustancia química presente como ingrediente activo no selectivo en herbicidas ampliamente utilizados para el control de malezas, fumigación de cultivos y regulación del crecimiento en plantas (1). Si bien es de gran efectividad ha generado preocupación por su potencial impacto al ser persistente en el medio ambiente y de extenso uso a nivel mundial en actividades agrícolas y no agrícolas. A través de la investigación científica se han encontrado hallazgos que indicarían una posible afectación humana endocrina debido a la exposición prolongada y el aumento de cargas ambientales de este

compuesto. Dentro del análisis de las características del glifosato como disruptor endocrino se deben considerar factores importantes como la contaminación ambiental que genera, su toxicidad, las condiciones del ecosistema en donde se lleva a cabo su degradación y el grado de frecuencia de exposición directa o indirecta de la población a este herbicida.

De acuerdo con la hoja informativa sobre pesticidas de la EPA (Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos/ Environmental Protection Agency) el glifosato es un herbicida no selectivo registrado para su uso en muchos cultivos de campo alimentarios y no alimentarios. En áreas no agrícolas es de gran ayuda para el control total de la vegetación y como regulador del crecimiento de las plantas con tasas de aplicación más bajas. El amplio manejo que tiene a nivel mundial por sus múltiples beneficios y variedad de aplicaciones ha contribuido al aumento en las cargas ambientales y la exposición humana al glifosato, cuyo principal metabolito es el ácido aminometilfosfónico (AMPA), los tensoactivos y adyuvantes utilizados en la formulación de herbicidas de uso final a base de glifosato (1).

Se ha considerado generalmente como un compuesto orgánico persistente (COP) debido a su capacidad para permanecer activo en el suelo durante un período prolongado después de la aplicación. El tiempo estimado de degradación y su persistencia puede variar debido a algunos factores como el tipo de suelo, las condiciones climáticas y las prácticas de aplicación. Sin embargo, se pueden proporcionar algunas estimaciones generales basadas en investigaciones científicas.

En condiciones favorables como suelos cálidos y húmedos con una alta actividad microbiana, el glifosato puede degradarse relativamente rápido. Se estima que, en tales condiciones, el glifosato puede tener una vida media en el suelo aproximadamente de 1 a 174 días, con un promedio típico de alrededor de 47 días. La vida media se refiere al tiempo necesario para que la mitad del glifosato aplicado inicialmente se degrade o descomponga en el suelo. Sin embargo, en condiciones menos favorables, como suelos fríos y secos con poca actividad microbiana, la degradación del glifosato puede ser más lenta, lo que resulta en una persistencia prolongada en el suelo. Es importante tener en cuenta que estas son estimaciones generales y que el tiempo real de degradación puede variar significativamente según las condiciones específicas del sitio. Además, los productos de degradación del glifosato también pueden persistir en el medio ambiente, lo que puede influir en su impacto a largo plazo.

El constante uso del glifosato puede fomentar el desarrollo de malezas resistentes, generando la necesidad de utilizar estrategias de control integrado con herbicidas más potentes. La exposición prolongada a este compuesto también puede generar acumulación en el suelo y el agua, lo que en consecuencia afecta a los organismos presentes en estos ecosistemas. De acuerdo con el artículo de Klátyik del 2024 en dosis elevadas, especies como anfibios y peces tienen la capacidad de absorber y concentrar esta sustancia química causando alteraciones fisiológicas, morfológicas y metabólicas que van desde el estrés oxidativo hasta la genotoxicidad, representando un riesgo de seguridad alimentaria para los consumidores. Por tal motivo está clasificado por la Agencia Europea de Sustancias Químicas (ECHA) como tóxico para la vida acuática (2).

Particularmente, ha sido objeto de preocupación en los diferentes estudios experimentales realizados, encontrar asociaciones entre la exposición a esta sustancia y ciertos problemas en

la salud humana, relacionados en su mayoría a alteraciones en el funcionamiento normal del sistema endocrino. A pesar de que es un tema de debate científico actualmente para establecer si se puede categorizar o no como un disruptor endocrino, es de gran importancia evaluar en este panorama el grado de contaminación ambiental con glifosato en agua, suelos, aire y alimentos cultivados que si bien se ha registrado a niveles bajos dependiendo de la concentración y persistencia de la molécula según las condiciones del ecosistema que influyen en su adecuada degradación, puede conllevar a una toxicidad crónica en las personas expuestas directa e indirectamente a este herbicida (3).

En Colombia el glifosato se ha utilizado desde finales de los años 70 para la fumigación mediante aspersión aérea de cultivos ilícitos de coca, amapola y marihuana. Si bien desde la Resolución 1214 de 2015 se suspendieron las aspersiones en la lucha contra el narcotráfico quedó como una opción abierta sujeta al cumplimiento de las condiciones establecidas por la Corte Constitucional Colombiana para reiniciar la estrategia. Desde hace más de 30 años se venía ejecutando este programa en el país dejando a su paso poblaciones indígenas y afroamericanas afectadas de las cuales se tienen testimonios más no registros o monitoreos completos de la presencia y efectos del compuesto en las comunidades a lo largo de los años en que se implementó. Adicionalmente, existe una nueva preocupación en salud ya que un año después, en el 2016, se aprobó el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante Aspersión Terrestre con Glifosato (PECAT) que, si bien reduce el riesgo de contaminación por aspersión aérea aún persiste el riesgo por inhalación, ingestión y manipulación (4)(5).

En la actualidad, se mantiene el interés de algunos sectores del gobierno de Colombia en la reanudación de las aspersiones aéreas; de igual manera, se mantiene el rechazo a esta estrategia por parte de comunidades y organizaciones, incluyendo la Corte Constitucional de Colombia organismo que mantiene la restricción a las aspersiones aéreas atendiendo al principio de precaución, la evidencia disponible sobre los daños en la salud y el ambiente ocasionados por el glifosato y que la reanudación de las aspersiones aéreas suponen un retroceso en las políticas públicas dirigidas a la protección de la salud y ambiente (6).

Por lo cual, esta monografía pretende realizar una revisión científica para lograr identificar los efectos endocrinos del glifosato en la salud humana, teniendo en cuenta los mecanismos biológicos y factores de riesgo poblacionales relacionados. Además, se tendrán en cuenta los análisis y estudios realizados en humanos para proporcionar una visión integral de los posibles impactos del glifosato, con el fin de generar recomendaciones para la regulación y gestión de riesgos relacionados con este herbicida.

Objetivo general:

Identificar los efectos endocrinos del glifosato, con el fin de generar recomendaciones para la regulación y gestión de riesgos relacionados con este herbicida, mediante una revisión bibliográfica.

Objetivos específicos:

1. Determinar los efectos endocrinos del glifosato en la salud humana, teniendo en cuenta los factores sociales relacionados.

2. Establecer los posibles mecanismos biológicos de acción endocrina por los cuales el glifosato altera la salud humana.
3. Identificar los factores de riesgo poblacionales asociados con el grado de exposición y toxicidad endocrina en el ser humano

Antecedentes

El glifosato es un herbicida sintetizado y evaluado inicialmente por la empresa Monsanto en 1970, siendo posteriormente comercializado en 1974. Es un producto con extensa aplicación en la agricultura y jardinería debido a su eficacia para controlar una amplia gama de malezas. Actúa inhibiendo específicamente la enzima enolpiruvil shikimato-fosfato sintasa (EPSPS), una enzima clave en la vía del ácido shikímico (1). En 2020, el volumen de glifosato aplicado a nivel mundial oscilaba entre 600.000 y 750.000 toneladas anuales, y se proyecta que este rango aumentará a 740.000 y 920.000 toneladas anuales para 2025. Según las proyecciones en el mercado del glifosato y su popularidad se estima que a medida que se incremente su uso ocupacional y no ocupacional aumentará el grado de exposición de la población (7).

Globalmente, se ha identificado que Estados Unidos, Brasil y China tienen la mayor exposición a residuos de glifosato y su metabolito AMPA, correlacionada su uso extendido en pastos, heno, soja y maíz (7). Estados Unidos, como el mayor consumidor de este herbicida, alberga la mayor cantidad de estudios y monitoreos sobre la presencia y posibles efectos en la salud humana. A su vez, son los que en consecuencia podrían verse más afectados. De acuerdo con el último análisis en base a los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) de los años 2013 a 2014 realizado por Ospina en el 2022, se observó que más del 80 % de la población estadounidense, a partir de los 6 años, tenía concentraciones de glifosato en orina presentes en o por encima del límite de detección de este compuesto. Es importante resaltar de estos resultados que se observó una relación inversa significativa dependiendo de la dosis entre la concentración de glifosato en orina y la proporción de testosterona total, globulina fijadora de las hormonas sexuales (SHBG) y estradiol en suero, sugiriendo posibles efectos hormonales a causa del herbicida (8).

Los efectos endocrinos que se han relacionado se dan posiblemente por modificaciones genéticas y no genéticas a través de la unión a receptores hormonales tiroideos y esteroideos; principalmente los estrógenos, andrógenos, T3, T4 y la hormona estimulante de la tiroides (TSH). Sin embargo, la expresión de daño en los receptores depende de ciertos factores, razón por la cual el glifosato ha sido estudiado en distintas condiciones variando la dosis, el tiempo y composición pura o formulada. Algunos ejemplos se pueden evidenciar en estudios como el de Richard et al del 2005 realizado in vitro en cultivos de células placentarias, el cual mostró que el glifosato puede interferir con la síntesis de hormonas esteroideas como el cortisol y la progesterona, lo que sugiere una interferencia con la biosíntesis de éstas (9).

El glifosato y sus formulaciones comerciales también han mostrado la capacidad de interactuar con los receptores hormonales, actuando como agonistas o antagonistas. Como en el estudio de Thongprakaisang, S. del 2013 realizado en líneas celulares donde se evidenció que el glifosato a concentraciones que se han encontrado ambientalmente puede unirse a los receptores de estrógeno e inducir proliferación celular de manera similar a como lo hacen en respuesta al estrógeno, o el estudio de Romano RM de 2010 realizado en ratas

Wistar en donde se observó que puede retrasar el desarrollo de la pubertad, actuando sobre los receptores androgénicos reduciendo la producción de testosterona a medida que se aumenta la concentración del compuesto y alterando la morfología de la estructura testicular. Los hallazgos anteriores muestran la forma en que el glifosato podría afectar la función y señalización hormonal (10)(11).

A nivel celular se ha encontrado en estudios como el de Benachour y Séralini de 2009 diferentes formulaciones del herbicida Roundup afectando la viabilidad y proliferación celular al inducir citotoxicidad a niveles diluidos de la sustancia en concentraciones en las que se encontraría como residuo en alimentos, resaltando la amplificación del daño que se puede generar el glifosato con los adyuvantes añadidos (12). Otros ejemplos similares que manejan niveles residuales de formulaciones a base de glifosato son el estudio de Gasnier del 2009 donde se evidenció el mismo efecto tóxico in vivo a través de la inducción de estrés oxidativo, que puede conllevar a daño celular y genético potenciado por los adyuvantes formulados. Es importante resaltar que este mecanismo de acción evidenciado es una vía común de disrupción endocrina; o el estudio de Mesnage del 2013 que también muestra los daños mitocondriales y necróticos en la membrana celular para entender el mecanismo citotóxico involucrado (13)(14). A partir de estas investigaciones se puede evidenciar como los adyuvantes en las formulaciones de herbicidas a base de glifosato facilitan el daño celular, resaltando la preocupación de encontrar estos hallazgos en concentraciones de exposición a nivel ambiental y ocupacional en agricultores.

En Colombia el glifosato se utiliza principalmente en Valle del Cauca para la maduración de la caña de azúcar y para la aspersión de cultivos ilícitos. En la década de los setenta, con las actividades del narcotráfico y la formación de grupos armados se dio origen a la estrategia del Consejo Nacional de Estupefacientes (CNE) para eliminar los cultivos ilícitos mediante fumigación experimental masiva con glifosato en cultivos de marihuana que posteriormente se extendió a los cultivos de coca y por último a los de amapola en 1992 cuando el CNE crea el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante aspersión aérea con Glifosato (PECIG) (4).

Las zonas del país en las que se implementó el programa donde hubo mayor riesgo y exposición fueron Putumayo, Chocó, Caquetá, Guaviare, Sucre, Bolívar, Cesar, Magdalena, Meta, Antioquia, Casanare y Arauca. A partir del año 2000 se empezó a exigir al programa mayor regulación y un plan de manejo ambiental por parte de las autoridades, que fueron realizando modificaciones y ajustes según las normativas. Poco después, no tardaron en presentarse quejas, casos de los efectos nocivos generados y el incumplimiento de la protección de los derechos de la población afectada (15).

Esto propició el inicio de estudios técnicos y científicos para establecer el impacto que representaban para la salud y el medio ambiente las aspersiones con glifosato. En 2015, finalmente el CNE suspende el PECIG en base al informe de la Agencia Internacional para la Investigación de Cáncer (IARC) que clasificó al glifosato como probablemente cancerígeno para los seres humanos y por recomendación del Ministerio de Salud y Protección Social colombiano hasta que no se cumplan las condiciones establecidas por la Corte Constitucional Colombiana en la sentencia T-236 de 2017, las cuales son: 1) Regulación normativa diseñada y reglamentada por entidades independientes a las que

ejecutan los programas de erradicación; 2) Esta regulación debe estar fundamentada en la continua evaluación del riesgo a la salud y al medioambiente en el marco de un proceso participativo; 3) Las decisiones podrán ser revisadas cuando se alerte sobre nuevos riesgos, en este proceso pueden actuar las autoridades de salud y medioambiente; 4) La investigación científica del riesgo planteado por la actividad de erradicación, que se tenga en cuenta para tomar decisiones, deberá contar con condiciones de rigor, calidad e imparcialidad; 5) La atención a quejas deberá ser comprensivo, independiente, imparcial y vinculado con la evaluación del riesgo y; 6) En todo caso, la decisión que se tome se debe basar en evidencia objetiva y concluyente que demuestre ausencia de daño para la salud y el medioambiente (4).

Marco referencial

El glifosato es un herbicida de amplio espectro usado para controlar malezas y pastos de hoja ancha en entornos alimentarios y no alimentarios, como sustancia química está registrado con el número CAS 38641-94-0, comercialmente es conocido como sal de isopropilamina de N-(fosfonometil) glicina ya que se prepara como una sal compuesta del ácido de glifosato y un catión que puede ser isopropilamina, amonio o sodio, por ello se pueden encontrar en el mercado diferentes presentaciones de herbicidas a base de glifosato formulados con coadyuvantes o surfactantes. Se adicionan surfactantes para disminuir la tensión superficial de la solución e incrementar la absorción y permeabilidad de la membrana celular, debido a que la solubilidad y naturaleza iónica del glifosato disminuyen su penetración en la hoja de las plantas (16)(17). Mundialmente la marca más reconocida es Roundup compuesto por 480 g/L de sal isopropilamina de N-fosfonometil glicina (18).

En Colombia Roundup se utilizaba hasta 2015 para erradicación de cultivos ilícitos por aspersión aérea, debido a la resolución 708 de 2016 por la Autoridad Nacional de Licencias Ambientales, desde 2016 se hace uso de Cuspide 480 SL para uso de aspersión terrestre, lo cual busca delimitar las zonas de aspersión debido a que se pretende disminuir el margen de contacto del glifosato con otros cultivos (15).

El glifosato es considerado un organofosforado de tipo fosfonato en donde el fósforo se encuentra unido por sus enlaces a tres oxígenos y a un nitrógeno como se puede evidenciar en la Figura 1. Los compuestos organofosforados son ésteres del ácido fosfórico y sus derivados, que comparten como característica la acción de inhibir la enzima acetilcolinesterasa en las terminaciones nerviosas. Sin la enzima cumpliendo su función normal se acumula la acetilcolina en las uniones colinérgicas neuroefectoras, mioneurales del esqueleto y los ganglios autónomos desencadenando efectos muscarínicos como náuseas y nicotínicos como mialgias (18).

Según la Nota Técnica de Prevención 512 del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), la fórmula estructural general de los compuestos organofosforados se caracteriza por la presencia de tres funciones éster, en la que R1 y R2 son radicales alquilo, generalmente metilo o etilo, el grupo X es característico de cada especie química, siendo frecuentemente un radical arilo, que suele contribuir de forma importante a sus propiedades físicas, químicas y biológicas (Figura 1). Los organofosforados se dividen en 14 grupos, de los cuales los más importantes son los fosfatos, tionatos, tiolatos, tiolotionatos, fosfonatos y fosforoamidatos.

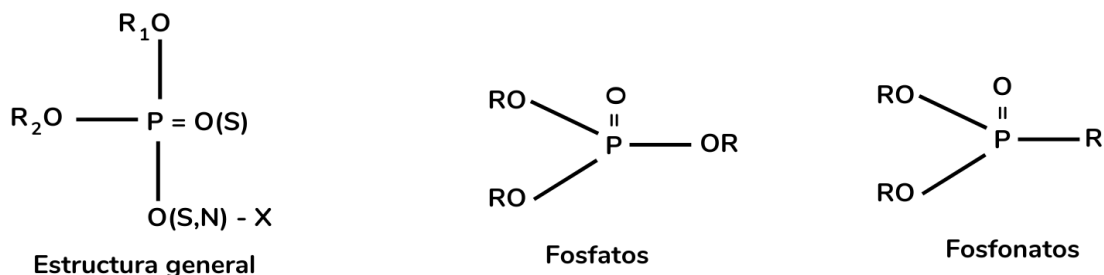


Figura 1. Fórmula general de los compuestos organofosforados

El glifosato como ingrediente activo es un ácido orgánico débil conformado por una molécula de fosfonometil y una molécula de glicina. Su nombre químico de acuerdo con la IUPAC es N-(fosfonometil) glicina, su fórmula molecular es C₃H₈NO₅P y se encuentra registrado como CAS 1071-83-6. Estructuralmente su molécula contiene un grupo carboxílico (COOH), un grupo amino (NH₂), y un grupo fosfonato (PO₃H₂) enlazados a una estructura de glicina como se puede observar en la Figura 2.

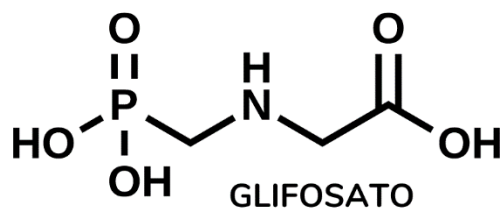


Figura 2. Estructura de la molécula de glifosato

En cuanto al producto como tal es un polvo cristalino, blanco, inodoro, con una densidad de 1.704 g/cm³ a 20°C, masa molecular de 169,1 g/mol, no volátil, soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos (Tabla 1). Es altamente soluble en agua debido a su estructura química que incluye varios grupos funcionales como los grupos carboxilo (COOH) y fosfonato (PO₃H₂) que pueden formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua permitiendo su fácil dispersión en soluciones acuosas como ríos, lagos y lagunas, a través del escurrimiento superficial y drenaje agrícola, contando así con una solubilidad de aproximadamente 12 g/L a 25°C. Esta característica facilita su absorción por organismos acuáticos, incluidos peces, invertebrados y plantas acuáticas en los cuales una vez absorbido, puede interferir con procesos biológicos importantes, como la síntesis de aminoácidos esenciales en plantas y microorganismos. En otros organismos superiores y mamíferos, el glifosato absorbido se excreta principalmente a través de la orina, lo que facilita su eliminación del cuerpo sin metabolización significativa (17).

Fórmula química	C ₃ H ₈ NO ₅ P
Masa molecular	169,1 g/mol

Densidad	1.704 g/cm ³ a 20°C
Punto de fusión	184,5°C
Punto de ebullición	Se descompone a <234°C
Solubilidad en agua	12 g/L a 25°C
Estabilidad	32 días a 25°C y pH = 5,7 o 9

Tabla 1. Propiedades químicas y físicas del Glifosato

Su biodegradación en el suelo y ambientes acuáticos puede influir en su biodisponibilidad y efectos ecológicos a largo plazo. En el suelo es absorbido rápidamente por las partículas con pH 6 – 7.5, lo que impide que sea absorbido a través de las raíces, limitando su movilidad, lixiviación y facilitando su remoción del agua. Si alcanza el agua es absorbido por partículas en suspensión o en sedimentación para luego ser degradado. Este proceso es más demorado que en los suelos por la disminución de microbios en el ambiente alcanzando una vida media de 7 a 10 semanas en aguas naturales. Una vez degradado el glifosato genera tres productos la sarcosina, glicina y el AMP siendo este último su principal metabolito que es biodegradable por medio de las bacterias y tiene una vida media de aproximadamente 30 días (19).

La EPSPS cataliza una reacción crucial en la síntesis de aminoácidos aromáticos, convirtiendo el fosfoenolpiruvato (PEP) y el shikimato-3-fosfato (S3P) en enolpiruvil shikimato-3-fosfato (EPSP). Este paso es la primera limitante de la velocidad en la vía del ácido shikímico. Cuando el glifosato se introduce en la planta, se une a la EPSPS y bloquea su actividad enzimática. Esto impide la conversión de PEP y S3P en EPSP, lo que interrumpe la síntesis de los aminoácidos aromáticos. Sin suficientes aminoácidos aromáticos, las plantas no pueden producir proteínas y otros compuestos esenciales, lo que finalmente lleva a su muerte (20).

Según la EPA, el glifosato se ha incluido en la categoría de toxicidad III para estos efectos (la categoría de toxicidad I indica el grado más alto de toxicidad aguda y la categoría IV el más bajo) esto implica que tiene una dosis letal 50 por toxicidad: aguda oral >500 – 5.000 mg/kg, aguda dérmica >2.000 – 5.000 mg/kg y por inhalación aguda >0.5 – 2 mg/L.

A pesar de tener una toxicidad aguda oral y dérmica relativamente baja y considerarse inicialmente seguro para humanos y animales por su mecanismo de acción involucrado únicamente en la biosíntesis de compuestos aromáticos en plantas y microorganismos, a lo largo de los años se han encontrado varias investigaciones en modelos animales in vivo e in vitro, líneas celulares, análisis de cohorte y meta-análisis asociados a la exposición al glifosato con posibles efectos endocrinos en los que se encuentran implicadas la tiroides y hormonas esteroideas (estrógenos y andrógenos) que además de cumplir un rol fundamental en la regulación y homeostasis del cuerpo humano poseen múltiples receptores tanto en

órganos sexuales como los ovarios, testículos y senos como en el corazón, huesos, músculos y cerebro.

Algunos de los impactos en la salud asociados a la exposición humana al glifosato son: asma atópica, rinitis, enfermedad celíaca, hipotensión, coma de hiperpotasemia, disfunción respiratoria y renal, impacto neurotóxico y/o isquemia, acidosis metabólica, problemas de fertilidad, taquicardia, daño citotóxico en el ADN a dosis elevadas y riesgo de discapacidad intelectual (20).

Acción del glifosato en el organismo humano

Las vías de acceso del glifosato en el organismo pueden ser la ingesta, inhalación y absorción cutánea; la ingesta es la vía más común principalmente por residuos en alimentos, por inhalación es menos común y se da por la pulverización del herbicida. Finalmente, la absorción cutánea es limitada pero posible, especialmente si hay contacto directo con concentraciones elevadas. Es importante resaltar que el glifosato no es metabolizado en el organismo por lo cual depende de la absorción para distribuirse por los órganos y tejidos a través del torrente sanguíneo (21).

La ingesta a través de alimentos contaminados de manera accidental, el glifosato no es metabolizado en su paso por el tracto gastrointestinal, iniciando en la boca y pasando por el estómago, sino hasta que llega al intestino delgado, donde ocurre la mayor parte de la absorción. Allí, a través de las células epiteliales que se encuentran en el intestino delgado, mediante transporte pasivo o activo, es absorbido en el intestino delgado e ingresado al torrente sanguíneo, donde es distribuido a los órganos y tejidos del cuerpo. Los estudios realizados al respecto han mostrado su presencia en el hígado, riñones, y fluidos corporales como la orina y la leche materna. En cuanto a la eliminación, principalmente se excreta sin cambios a través de los riñones en la orina. La vida media del glifosato en humanos es relativamente corta, indicando una eliminación eficiente (21).

Cuando el glifosato es inhalado durante su aplicación, especialmente si no se utilizan las medidas de protección adecuadas, es absorbido en el tracto respiratorio cuando las partículas del herbicida se depositan en las mucosas nasales y bucales, a partir de ahí llegan a los pulmones y las partículas más pequeñas pueden alcanzar los alvéolos pulmonares donde pueden ser absorbidas directamente al torrente sanguíneo. Una vez en el sistema circulatorio, el glifosato sigue un patrón de distribución similar al de la ingestión, alcanzando varios órganos y tejidos. En cuanto al metabolismo, el glifosato inhalado no se metaboliza extensamente y se excreta principalmente sin cambios a través de la orina (21).

Cuando se presenta contacto dérmico, la absorción del glifosato es generalmente limitada o muy baja debido a la barrera protectora que proporciona la piel, sin embargo, puede ingresar de esta forma en condiciones de exposición prolongada o con el manejo de soluciones altamente concentradas. En primera instancia el glifosato debe atravesar la capa externa de la piel (epidermis), para llegar a la dermis, donde puede ser absorbida por los capilares. Una vez en la sangre, el glifosato sigue un patrón de distribución similar al de otras vías de exposición, alcanzando órganos y tejidos, no se metaboliza extensamente y se excreta principalmente sin cambios a través de la orina (21).

Transporte y distribución del glifosato en el cuerpo humano

Después de la absorción del glifosato por cualquiera de las vías (ingesta, inhalación o contacto dérmico), el compuesto entra en el torrente sanguíneo y se distribuye por el cuerpo; la ingestión se da a través de absorción intestinal en el intestino delgado donde pasa a los capilares sanguíneos presentes en las vellosidades intestinales, y de ahí una vez en la circulación portal entra en la vena porta hepática y es transportado al hígado. En cuanto a la inhalación, inicia a través de la absorción pulmonar ya que las partículas de glifosato inhaladas alcanzan los alvéolos pulmonares, donde atraviesan la membrana alveolocapilar y entran en la circulación pulmonar al torrente sanguíneo. Y en cuanto al contacto dérmico la absorción cutánea una vez el compuesto atraviesa la piel entra a través de los capilares dérmicos en la circulación (21).

Distribución sistémica del glifosato

Una vez el glifosato se encuentra en el torrente sanguíneo, este se distribuye hacia los diferentes tejidos y órganos. La distribución sistémica sigue los patrones basados en la fisiología y flujo sanguíneo de diferentes órganos.

El hígado es uno de los primeros órganos en recibir el glifosato a través de la circulación portal, para el almacenamiento y la desintoxicación, ya que el hígado puede retener y desintoxicar una parte de este herbicida, aunque la mayoría permanece sin cambios. En los riñones el glifosato es filtrado de la sangre a través de los glomérulos renales para ser luego eliminado en su mayoría sin cambios en la orina. Esta eliminación renal es un proceso eficiente y la principal vía de excreción del glifosato. El glifosato puede distribuirse en menor medida en los músculos y el tejido adiposo. En el sistema nervioso central es difícil que llegue a atravesar la barrera hematoencefálica. En un estudio realizado por Mills de 1996 a 2016 publicado en 2020 revela que se encontraron pequeñas cantidades en el cerebro, lo que sugiere una posible neurotoxicidad probablemente debido a intoxicaciones o exposiciones prolongadas, aunque estos hallazgos requieren profundización en las circunstancias de salud por las cuales se pudieron presentar estos resultados (21).

En fluidos biológicos como la sangre el glifosato circula en el plasma sanguíneo y puede estar presente en las células sanguíneas. En la orina su presencia es un indicador directo de excreción y puede utilizarse para monitorear la exposición, y en la leche materna estudios han detectado su presencia, lo que indicaría que puede pasar a los lactantes a través de la lactancia (22)(23).

Existen diferentes mecanismos de transporte celular para que el glifosato pueda entrar y salir de las células a través de varios mecanismos conocidos como difusión pasiva debido a su naturaleza hidrofílica, aunque este proceso es relativamente lento y el glifosato puede ser transportado activamente a través de las membranas celulares por transportadores específicos, pero estos mecanismos no están completamente claros en humanos (24).

Disruptores endocrinos y sus características

El sistema endocrino está compuesto por glándulas que secretan hormonas a receptores específicos, interactúan generando señales químicas que ayudan a regular múltiples funciones en el cuerpo relacionadas con el crecimiento, desarrollo, reproducción, y metabolismo. La activación de estos receptores por sustancias exógenas naturales o sintéticas

ajenas al cuerpo conocidas como disruptores endocrinos (EDC) altera el equilibrio y funcionamiento normal hormonal incrementando el riesgo de desarrollar patologías como cáncer y problemas reproductivos entre otros (25).

Dentro de las características clave para identificar y categorizar una sustancia como EDC, están: activa o interactúa con receptores hormonales, inhibe o bloquea actuando como antagonista de los receptores hormonales, altera la expresión hormonal y las respuestas intracelulares específicas en células sensibles a las hormonas, induce modificaciones epigenéticas en células productoras de hormonas o que responden a hormonas, altera la síntesis hormonal y el transporte a través de las membranas celulares, altera la distribución hormonal o los niveles circulantes de hormonas, altera el metabolismo o aclaramiento hormonal y altera el destino de las células productoras de hormonas o que responden a ellas (25).

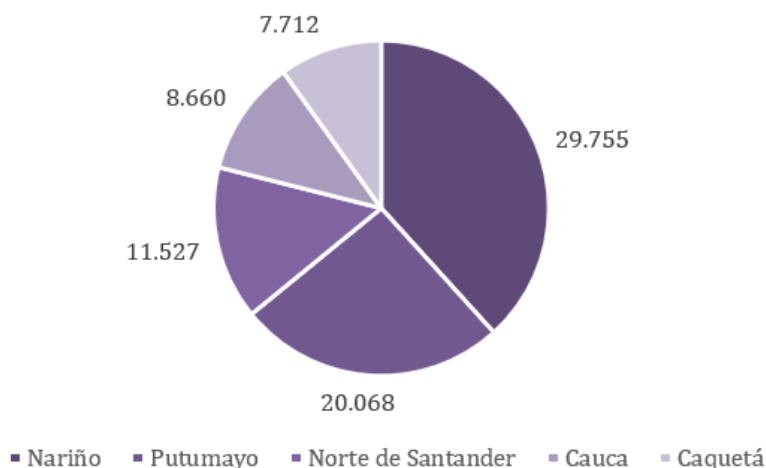
Cualquier tipo de alteración en el ciclo y función hormonal dentro del organismo puede desencadenar daños a la salud de forma aguda o crónica dependiendo de las condiciones y situación de exposición de la persona. Los receptores hormonales pueden ser activados de manera excesiva o intermitente desregulando su actividad o pueden ser inhibidos completamente deteniendo su función y actividad. Dependiendo del tipo de efecto causado en los receptores pueden generar cambios genéticos en la diferenciación, migración y proliferación celular, alterar la expresión y respuesta intracelular de los receptores, y en general toda la dinámica en el cuerpo del compuesto en el organismo su síntesis, transporte, distribución, metabolismo y excreción (25).

Exposición al glifosato en Colombia

Los registros completos de la exposición durante la época en que se llevó a cabo la erradicación de cultivos ilícitos mediante aspersion aérea con glifosato en Colombia están disponibles para los cultivos de coca. En cuanto a la amapola, se tiene registro desde el año 2000 hasta el 2006, con un total de 22.803 hectáreas erradicadas mediante esta estrategia. No se obtuvo información sobre los cultivos de marihuana en el Observatorio de Drogas del Ministerio de Justicia.

Los departamentos en los que se implementó inicialmente el Programa de Erradicación de Cultivos Ilícitos mediante Aspersión Aérea de Glifosato (PECIG) entre 1994 y 1999 fueron Antioquía, Córdoba, Vaupés, Caquetá, Guaviare, Meta, Cauca, Putumayo y Vichada. A partir del 2000 hasta el 2015 se incorporaron Nariño, Cesar, Huila, Tolima, Caldas, La Guajira, Boyacá, Norte de Santander, Bolívar, Valle del Cauca, Cundinamarca, Chocó, Magdalena, Arauca, Santander y Caldas. Los principales con cultivos ilícitos de coca para el 2015 de mayor a menor cantidad de hectáreas fueron: Nariño, Putumayo, Norte de Santander, Cauca y Caquetá (Gráfica 1).

Departamentos con cultivos de Coca (ha) 2015



Gráfica 1. Departamentos con cultivos ilícitos de coca de acuerdo con el volumen de hectáreas presentes en el territorio. Datos tomados de la Auditoría Ambiental de la Dirección Nacional de Estupefacientes y el Ministerio de Defensa Nacional (Policía Nacional – Dirección antinarcoóticos).

DEPARTAMENTO	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOTAL
Antioquia	9 281	3 026	9 847	6 971	944	2 063	3 253	35 385
Bolívar	8 715	4 412	3 564	2 740	1 925	411	1 221	22 988
Boyacá	117	0	0	0	0	0	0	117
Caldas	169	0	0	0	0	0	0	169
Caquetá	6 652	16 947	12 888	5 638	5 784	5 393	5 201	58 503
Cauca	11 136	14 450	11 834	10 697	3 409	2 982	2 191	56 699
Chocó	0	0	4 287	13 259	7 464	7 460	3 396	35 866
Córdoba	742	546	3 128	1 632	1 183	156	599	7 986
Guaviare	12 584	17 633	8 917	11 088	6 796	8 478	3 450	68 946
Meta	6 756	5 825	2 545	3 152	423	1 821	3 857	24 379
Nariño	39 992	25 940	34 988	37 831	8 101	15 205	5 506	167 563
Norte de Santander	1 883	149	0	0	0	0	0	2 032
Putumayo	3 777	11 434	9 480	6 504	8 755	11 052	8 135	59 137
Santander	1 269	153	92	0	0	0	0	1 514
Valle del Cauca	0	0	719	986	2 269	511	226	4 711
Vichada	1 699	1 425	1 014	51	0	0	164	4 353
Nacional	104 772	101 940	103 303	100 549	47 053	55 532	37 199	550 348

Fuente: Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC), Informe de Monitoreo de territorios afectados por cultivos ilícitos, años 2016.

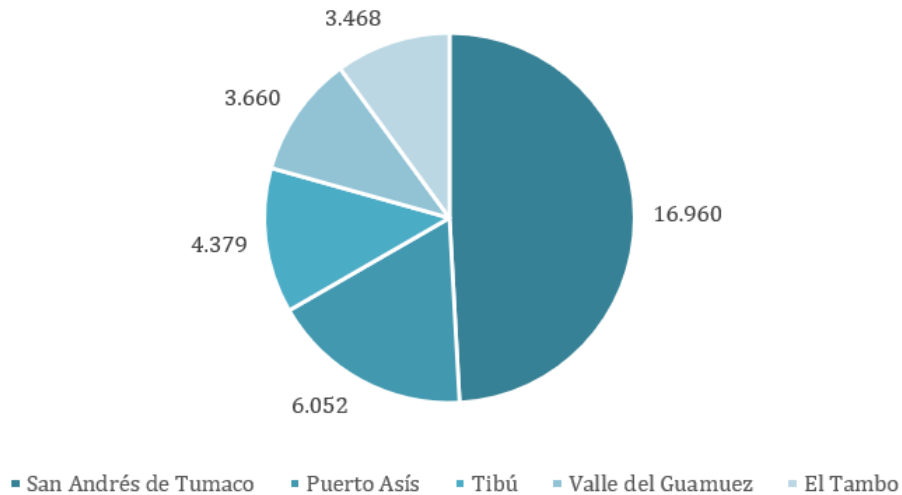
Nota: Desde finales de 2015, por decisión del Gobierno Nacional se suspendieron las operaciones de aspersión aérea en el territorio colombiano (Resolución 0006 de 29 de mayo de 2015 Consejo Nacional de Estupefacientes)

Gráfica 2. En el periodo comprendido entre 2009 a 2015 se realizaron aspersiones aéreas con Glifosato en 21 departamentos, siendo Nariño, Guaviare, Putumayo, Caquetá y Cauca los departamentos con mayor número de hectáreas fumigadas.

En cuanto a los principales municipios con cultivos ilícitos de coca para el 2015 de mayor a menor cantidad de hectáreas fueron San Andrés de Tumaco (Nariño), Puerto Asís

(Putumayo), Tibú (Norte de Santander), Valle del Guamuez (Putumayo) y El Tambo (Cauca) (Gráfica 3).

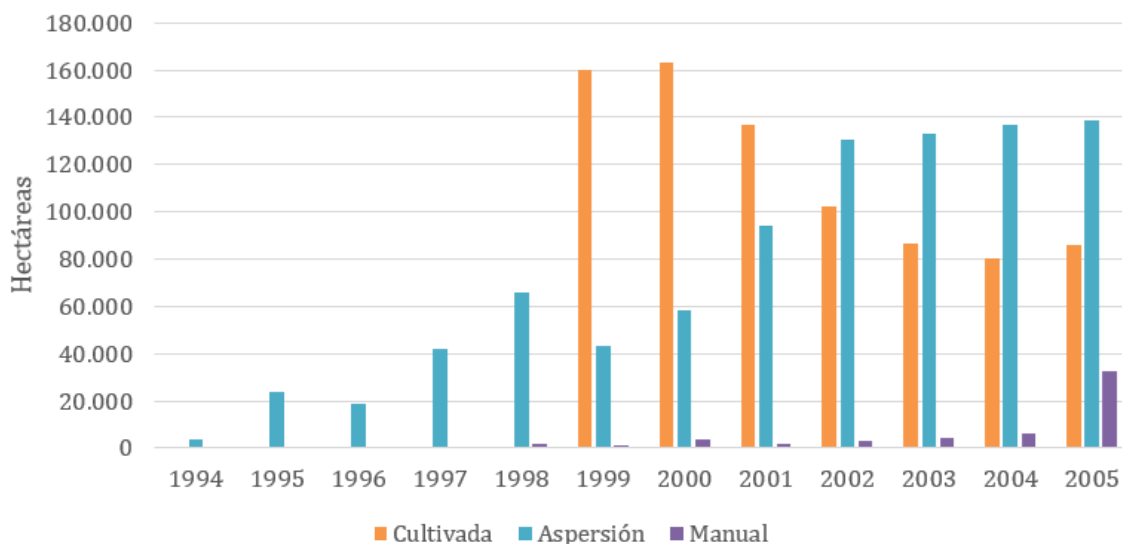
Municipios con cultivos de Coca (ha) 2015



Gráfica 3. Municipios con cultivos ilícitos de coca de acuerdo con el volumen de hectáreas presentes en la zona. Datos tomados de la Auditoría Ambiental de la Dirección Nacional de Estupefacientes y el Ministerio de Defensa Nacional (Policía Nacional – Dirección antinarcóticos)

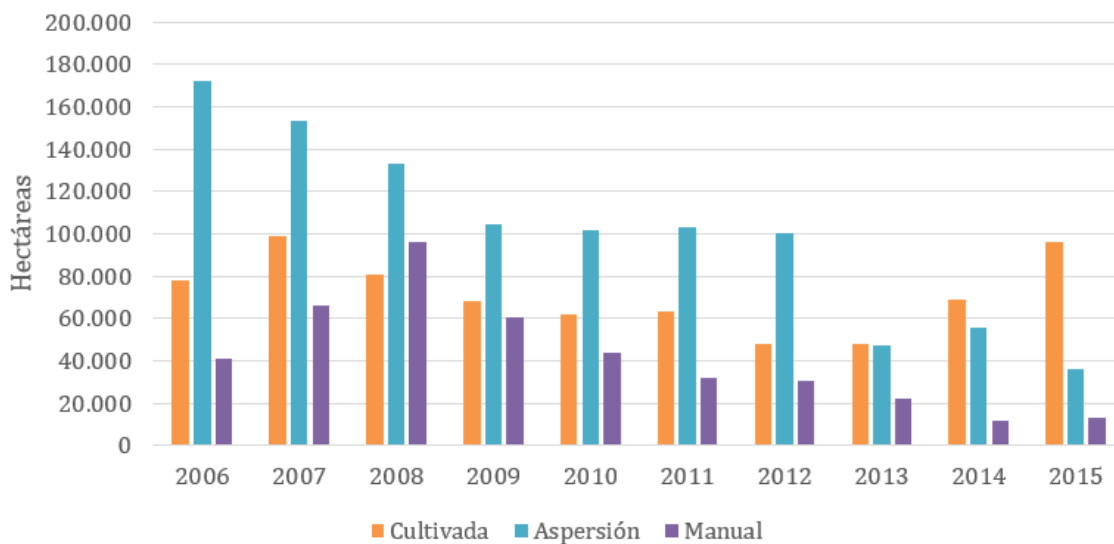
A partir de 1999 el incremento de cultivos ilícitos de coca aumentó, por lo cual a partir del 2001 la aspersión con glifosato se incrementó hasta alcanzar un nivel más alto que las hectáreas cultivadas. Para estos años la erradicación manual era muy poco utilizada a excepción del periodo de 2005 al 2010, sin embargo, la aspersión continuó siendo la herramienta primordial hasta su cese de uso en el 2015 (Gráfica 4 y 5).

Erradicación de cultivos de Coca 1994 - 2005



Gráfica 4. Hectáreas de cultivos ilícitos de coca cultivados, erradicados mediante aspersión aérea con glifosato y erradicados manualmente desde 1994 hasta 2005. los Datos tomados de la Auditoría Ambiental de la Dirección Nacional de Estupefacientes y el Ministerio de Defensa Nacional (Policía Nacional – Dirección antinarcoóticos)

Erradicación de cultivos de Coca 2006 - 2015



Gráfica 5. Hectáreas de cultivos ilícitos de coca cultivados, erradicados mediante aspersión aérea con glifosato y erradicados manualmente desde 2006 hasta 2015. Datos suministrados por el Ministerio de Defensa Nacional (Policía Nacional – Dirección antinarcoóticos)

Diseño Metodológico

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica de la literatura científica para evaluar los posibles efectos del glifosato como disruptor endocrino en la salud humana. La búsqueda de estudios se realizó en las bases de datos Scopus, PubMed y NCBI, utilizando los términos de búsqueda "glyphosate", "exposure" y "endocrine disruptor". Además, se revisaron manualmente las listas de referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales pertinentes.

Los criterios de inclusión para los estudios fueron los siguientes:

- Estudios experimentales en modelos animales (in vivo e in vitro) y estudios de cohorte en humanos que evaluaron la exposición al glifosato y sus efectos en la función endocrina.
- Publicaciones científicas revisadas por pares, disponibles en inglés o español.
- Estudios publicados en los últimos 20 años (2004-2024).

Se excluyeron los siguientes tipos de estudios:

- Investigaciones que no reportaron datos cuantitativos sobre la exposición al glifosato o sus efectos endocrinos.
- Artículos que no presentaron un diseño experimental claro o una evaluación adecuada de los resultados.

Como resultado de la búsqueda, se identificaron 100 artículos que cumplían con los criterios de inclusión. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, se incluyeron 88 estudios en la revisión bibliográfica: 38 revisiones y 50 estudios experimentales.

Resultados

A partir de la revisión bibliográfica realizada dentro de los artículos experimentales revisados se encontraron 20 en América, 18 en Europa y 12 en Asia. Según el efecto reportado asociado al glifosato se encontraron de mayor a menor proporción afectaciones reportadas en hormonas esteroideas (estrógenos principalmente), tiroideas (TSH, T3 y T4), testosterona, espermatozoides, fertilidad, embarazo, insulina, glucosa, lípidos y por último ninguna afectación endocrina.

Uno de los mecanismos de acción más estudiados y hallados en la literatura sobre la forma en que el glifosato podría afectar el sistema endocrino es la Citotoxicidad, como se evidencia en el estudio realizado por Stur en 2019 evidenció que a concentraciones más bajas de las utilizadas en la agricultura el glifosato disminuye la supervivencia celular debido a cambios de regulación en el ciclo, afectando a nivel mitocondrial, promoviendo la generación de radicales libres, entre otros causando la muerte celular. Otro ejemplo similar es el estudio de Dal' Bó IF realizado en 2022 en células tiroideas en donde se observó que el glifosato puede producir el aumento de la destrucción celular a concentraciones bajas incluidos el nivel aceptable de exposición ocupacional y la ingesta diaria aceptable de este compuesto en Brasil. Si bien la recuperación después de la exposición es buena, es importante considerar las posibles consecuencias de dosis más elevadas y efectos acumulativos por periodos de exposición prolongada. Se encuentra además el estudio de Coperchini F de 2023 donde se observó que el glifosato incrementó la producción de radicales libres que posteriormente

podrían desencadenar estrés oxidativo. Este a diferencia de otros estudios como el de Altamirano de 2018 presentó un aumento y persistencia significativo de estructuras proliferativas, mostró un efecto anti proliferativo celular probablemente debido a la diferencia de concentraciones utilizada. Sin embargo cabe resaltar la importancia de evaluar la susceptibilidad de las líneas celulares utilizadas con el fin de determinar los principales órganos endocrinos afectados (26)(27)(28)(29).

Aumento de la proliferación celular en estudios como el de Muñoz en el 2023 mostró que el glifosato imita los efectos celulares del 17β -estradiol (E2) activando transcripcionalmente los receptores de estrógeno afectando la regulación celular y promoviendo la proliferación celular (30). El E2 tiene un rol importante ya que se produce principalmente en el ovario y en los testículos en bajas concentraciones, esta estimula la proliferación del endometrio uterino, induce a la hormona luteinizante para la ovulación e inhibe la liberación de la hormona pituitaria mediante retroalimentación negativa (31). Otro ejemplo es el estudio de Gómez en 2023 en el cual se observó como la exposición perinatal al glifosato altera el desarrollo de la glándula mamaria, debido a un efecto antagonista que inhibe los factores de crecimiento reduciendo así la proliferación celular (32).

Evaluando el eje hipotálamo hipófisis tiroideo Oliveira en 2023 a través de marcadores genéticos pudo evidenciar alteraciones transcripcionales, las cuales pueden tener repercusiones en la morfología tiroidea y la síntesis de hormonas tiroideas dependiendo de la edad (33). Otros efectos se pueden evidenciar en el estudio de Chitolina en 2023 en donde se identificó un estímulo temprano de la luteinización de los folículos acompañado del aumento de progesterona y el estrés oxidativo relacionado con la presencia de radicales libres, induciendo cambios en la función ovárica (34).

Modificaciones transcripcionales en experimentos como el de Zhang en 2020 muestran que el glifosato puede unirse a la aromatasa inhibiendo su acción, generando un daño exponencial proporcional al aumento de la concentración del compuesto. Además, a diferencia de otros estudios como el de Mesnage del 2017, no se generó activación celular efecto antagonista o agonista en los receptores estrogénicos. Sin embargo, el estudio de Chianese del 2024 observó a través de inmunofluorescencia que el glifosato actúa como una sustancia similar al estrógeno activando la transcripción celular en los receptores de estrógenos; a través de tests que miden la actividad metabólica celular se mostró como el glifosato dependiendo de la concentración disminuye la viabilidad celular y aumenta el grado de citotoxicidad. Se identificó que lo realiza a través de la activación de una vía apoptótica, que en consecuencia a largo plazo podría generar procesos inflamatorios y necróticos (35)(36)(37).

Otros estudios mostraron la variación en los niveles séricos hormonales como el estudio de Owagboriaye FO en 2017 donde se observó la disminución de testosterona atribuida posiblemente a la afectación de la producción en las células de Leydig. En el caso de las hormonas tiroideas existe evidencia de diferentes alteraciones presentadas que podrían derivar en patologías distintas dependiendo de la desregulación presentada. Estudios como el de Souza JS en 2017 obtuvieron la disminución de hormona estimulante de la tiroides, sin afectar los niveles de T3 y T4, debido a la disminución de expresión de los genes reguladores de la homeostasis de la TSH (38)(39). Por el contrario a estos resultados Kongtip en 2019 halló en granjeros en Tailandia encargados de rociar herbicidas un aumento de las

hormonas tiroideas en relación proporcional a la concentración presente del ingrediente activo en diferentes formulaciones de herbicidas a base de glifosato, sin embargo este mismo autor en 2021 logró observar más a detalle los efectos en el eje hormonal tiroideo y encontró un aumento sérico y urinario de la T4 y la disminución de la T3 a medida que aumentaba la presencia de los herbicidas en la orina. A partir de estos hallazgos se relaciona el uso de pesticidas en este caso el glifosato con el riesgo a desarrollar alteraciones en la tiroides que se pueden manifestar de diferentes formas según los factores y condiciones relacionadas a cada escenario en específico (40)(41).

Con respecto a las alteraciones en la funcionalidad de los sistemas reproductivos y el desarrollo sexual, se demostró una disminución significativa de la concentración de espermatozoides en roedores en el estudio realizado por Cai en 2017. Por otro lado en el estudio realizado por Manservisi en el 2019 posterior a la exposición de ratas a concentraciones bajas de glifosato desde la edad prenatal hasta la edad adulta, presentaron afectaciones en la maduración sexual como el aumento de la distancia ano genital, la disminución de concentración plasmática de TSH y testosterona significativos, alteración en los andrógenos tanto en hembras como machos y el retraso del primer estro o período de ovulación (42)(43). En el estudio presentado por Johansson en 2018 se evaluó el ingrediente activo como sus formulaciones y encontró una mayor afectación en las formulaciones sugiriendo que las alteraciones endocrinas halladas pueden estar mayormente relacionadas a aditivos y compuestos formulados. Se observó a través de marcadores moleculares celulares estabilidad por lo que se sugiere que el mecanismo de acción del glifosato puede estar dirigido hacia el eje hipotálamo hipofisario gonadal el cual puede estar afectando la regulación de las glándulas suprarrenales y la secreción de testosterona (44).

A partir del estudio de Prasad en 2022 y el de Jayaraman en 2023 se encontró que el glifosato altera el metabolismo de la glucosa y los lípidos al aumentar marcadores de estrés oxidativo que alteran la regulación de la señalización hormonal. En consecuencia, aumenta la probabilidad de generar una resistencia a la insulina en el músculo esquelético lo que conduce al desarrollo de diabetes mellitus tipo 2; además altera la degradación de los lípidos. La citotoxicidad generada por radicales libres y la reducción de antioxidantes tiene un gran impacto en la integridad y funcionalidad de los receptores. Todo esto acompañado del aumento de los niveles séricos de glucosa, factores proinflamatorios, y niveles reducidos de expresión de proteínas como el receptor de insulina y GLUT2 (45)(46).

La mayoría de los artículos encontrados direccionan su investigación en torno a los estrógenos, andrógenos y tiroides. Se encontró principalmente inestabilidad de niveles séricos de estrógenos, hormonas tiroideas y testosterona con tendencia a la disminución de éstos. Los mecanismos de daño celular independiente del tipo de célula fueron similares a partir de la interacción con los receptores androgénicos. Se puede desencadenar bien sea mediante proliferación celular imitando el efecto de las hormonas, citotoxicidad por medio de apoptosis o necrosis celular, aumento de la expresión genética y actividad transcripcional, desregulación de vías de reparación y control proliferativo celular o afectación en enzimas clave en la biosíntesis de los estrógenos. Estos hallazgos podrían realccionarse con eventos como aumento de la probabilidad de abortos, embarazos más cortos e hiperplasia, o la alteración de la funcionalidad de órganos reproductivos como los ovarios y testículos que en consecuencia pueden desencadenar cambios en el desarrollo sexual y la fertilidad.

De acuerdo con la literatura revisada los tipos de contacto más comunes serían por vía oral y dérmica, en los estudios experimentales se ponen en contacto directo las líneas celulares con el herbicida, se inyecta o administra vía oral imitando la interacción de la sustancia a nivel celular una vez ingresada en el torrente sanguíneo. Estas interacciones se pueden presentar en situaciones cotidianas en las que se puede encontrar expuesta una persona, por exposición ocupacional, ambiental, indirecta a través de objetos contaminados con la sustancia o por ingesta de alimentos con trazas residuales.

En la siguiente tabla se resumen y clasifican por color los estudios encontrados según los componentes afectados, en amarillo los relacionados con el estrógeno, en naranja con la testosterona y los espermatozoides, en rojo con las hormonas tiroideas, en morado con la fertilidad y el embarazo, en verde con el metabolismo de la glucosa y lípidos, finalmente en rosado aquellos que no reportan ningún efecto.

Año	Tipo de estudio	Efecto	Especie / tipo de célula	País	Tipo de contacto	Revista	Referencia
2005	In vitro	Alteración de la actividad de la aromatasas y los niveles de ARNm	Línea celular placentaria derivada del coriocarcinoma humano (JEG3, ECACC 92120308)	Francia	Exposición directa con solución diluida de 18, 24 o 48 horas	Environ Health Perspectives NIH	(Richard S et al., 2005)
2007	In vitro	Disminución en niveles de estrógenos	Células de ovario humano	Estados Unidos	Exposición directa en cultivo	Springer Nature Link	(Thongprakaisang et al., 2007)
2009	In vivo	Alteración del desarrollo reproductivo durante la pubertad	Ratas Wistar	Brasil	Administrado directamente diluido	Springer Nature Link	(Romano RM et al., 2009)
2009	In vitro	Afectación de células hepáticas	Células de hígado humano	Brasil	Exposición en medio de cultivo	El Servier NIH	(Benedetti et al., 2009)
2009	In vitro	Inducción de apoptosis y necrosis en células umbilicales, embrionarios y placentarias humanas causado por los adyuvantes de las formulaciones de glifosato	Líneas celulares de riñón embrionario y placenta JEG3, Células de vena del cordón umbilical neonatal primarias HUVEC	Francia	Exposición directa por 24 horas	ACS Publications NIH	(Benachour N et al., 2009)

2009	In vitro	Alteración de los receptores andrógenos, interrupción de la aromatasa, citotoxicidad e inhibición de los receptores de estrógeno	Células hepáticas humanas HepG2	Francia	Exposición directa por 24 horas	El Servier NIH	(Gasnier C et al., 2009)
2012	In vitro	Disminución del nivel de testosterona, toxicidad testicular aguda	Células de Leydig de ratas Sprague-Dawley	Francia	Exposición directa por 24 horas	El Servier NIH	(Clair et al., 2012)
2013	In vitro	Alteración de la expresión de receptores de estrógeno y inducción de proliferación de células de cáncer de mama a través de receptores de estrógeno	Líneas celulares T47D dependiente de hormonas y MDA-MB231 independiente de hormonas	Tailandia	Exposición directa	El Servier Science Direct	(Thongprakaisang et al., 2013)
2013	In vivo/In vitro	Disminución de funciones reproductivas masculinas	Ratas Wistar/Células de Sertoli	Brasil	Incubación durante 30 minutos	El Servier Science Direct	(de Liz Oliveira Cavalli et al., 2013)
2013	In vitro	Activación del estrógeno (receptores ER α)	Células epiteliales de la glándula mamaria humana (MCF-7)	Francia	Exposición directa en cultivo celular 24 horas	El Servier Science Direct	(Mesnage et al., 2013)
2014	In vitro	Aumento del estrés oxidativo en células pancreática	Células de páncreas humano	Reino Unido	Exposición directa en cultivo	Toxicology in Vitro El Servier	(Clair et al., 2014)
2015	In vitro	Aumento de apoptosis en células de ovario	Células de ovario de ratón	China	Exposición directa en cultivo celular	Journal of Hazardous Materials El Servier	(Cao et al., 2015)
2016	In vivo	Disminución receptores de estrógeno y aumento de la proliferación celular (abortos)	Ratas Wistar	Argentina	Inyecciones / Exposición directa	Society of Reproduction and Fertility El Servier	(P. I. Ingaramo et al., 2016)
2017	In vivo	Disminución de testículos, epidídimo y peso	Ratones suizos machos	China	Suspensión administrada por sonda	El Servier Science Direct	(Pham et al., 2017)

		de vesículas seminales, número de espermatozoides y nivel de testosterona a los 35 días de edad			por 5 semanas		
2017	In vitro	Aumento de la proliferación celular y expresión del gen ERE-luc	Células de cáncer de mama humano MCF-7 y células T47D-KBluc	Reino Unido	Exposición directa en cultivo celular 48 horas	El Servier Science Direct	(Mesnage R et al., 2017)
2017	Revisión Metaanálisis In vivo	Disminución de la concentración de espermatozoides	Ratas/Ratones	China	Varian los días de exposición	El Servier Science Direct	(Cai et al., 2017)
2017	In vivo	Disminución de la motilidad espermática, testosterona, niveles de hormonas estimulantes de folículos y luteinizantes	Ratas macho albinas	Nigeria	Vía oral por 12 semanas	El Servier Science Direct	(Owagboriaye et al., 2017)
2017	In vivo	Aumento de la expresión de ER α y la incidencia de hiperplasia epitelial luminal uterina en PND8	Ratas Wistar	Argentina	Inyectada vía subcutánea	El Servier Science Direct	(Schimpf et al., 2017)
2017	In vivo	Disminución de los niveles de TSH y Dio2 y Dio3 mRNA Alteraciones genéticas del eje HHT (hipotalamo hipófisis tiroideo)	Ratas Wistar	Brasil	Suspensión administrada por sonda por 5 días posnatal	El Servier Science Direct	(de Souza et al., 2017)
2018	In vitro	Disminución de la motilidad de espermatozoides	Muestras de semen humano	Grecia	Incubación por 1 hora	NIH PubMed	(Anifandis et al., 2018)
2018	In vivo	Efectos sobre el sistema reproductor	Ranas (Xenopus laevis)	España	Inmersión en agua con glifosato	Springer Nature Link	Mesnage et al., 2018)
2018	In vivo	Aumento de la proliferación celular	Ratas macho derivadas de Wistar	Argentina	Inyectada vía subcutánea cada 48	El Servier Science Direct	(Altamirano et al., 2018)

		y la expresión de ER α en PND60			horas por 7 días postnatal		
2018	Estudio de cohorte	Embarazo más corto	Mujeres embarazadas	Estados Unidos	Exposición ambiental	NIH PubMed	(Parvez et al., 2018)
2018	In vitro	No efecto en testículos por exposición de hasta 25mg/kg	Células de Leydig de ratas Sprague-Dawley macho	Dinamarca	Suspensión administrada por sonda oral por 2 semanas	El Servier Science Direct	(Johansson et al., 2018)
2019	Estudio transversal	Aumento de los niveles de T4	Granjeros	Tailandia	Exposición ambiental en ambientes agrícolas	Enviromental Research and Public Health NIH PubMed	(Kongtip et al., 2019)
2019	In vivo	Aumento de la distancia anogenital, retraso del primer estro, aumentó de testosterona y TSH, desequilibrios hormonales	Ratas Sprague Dawley	Italia	Vía oral por 13 semanas	Enviromental Health NIH PubMed	(Manservisi et al., 2019)
2020	In vitro	Desregulación de 11 vías canónicas (vías del ciclo celular y de reparación del daño del ADN)	Células de cáncer de mama MCF-7 y MDA-MB-468	Brasil	Exposición directa en cultivo por 48 horas	PLOS ONE NIH PubMed	(Stur E et al., 2019)
2020	In vivo	Disminución de los niveles T3, T4	Ratas Wistar	Túnez	Vía oral durante 60 días	El Servier Science Direct	(Hamdaoui et al., 2020)
2020	In vitro	Inhibición de la actividad de la aromatasa	Células MELN	Italia	Exposición directa en cultivo	NIH PubMed	(Zhang C et al., 2020)
2021	Estudio de cohorte	Aumento de T4 y disminución de T3	Agricultores	Tailandia	Exposición ambiental	NIH PubMed	(Kongtip et al., 2021)
2021	Estudio de cohorte	Aumento de AMPA y mayor distancia ano genital en RN	Mujeres embarazadas y RN	Estados Unidos	Exposición ambiental	NIH PubMed	(Lesseur et al., 2021)
2022	Estudio de cohorte	Embarazo más corto	Mujeres embarazadas	Estados Unidos	Exposición ambiental	NIH PubMed	(Lesseur et al., 2022)
2022	Estudio de cohorte	No se encontró efectos en la salud humana	Muestras de orina de adultos	Alemania, Suiza, Francia, Islandia	Exposición ambiental	NIH PubMed	(Buekers et al., 2022)

2022	In vitro	Muerte (bajas concentraciones) y proliferación celular (altas concentraciones)	Células tiroideas Nthy-ori 3-1 (de células foliculares normales) y TPC-1 (de carcinoma papilar)	Estados Unidos Portugal	Incubación por 24 horas	Frontiers in Endocrinology NIH PubMed	(Dal' Bó IF et al., 2022)
2022	In vivo	Desarrollo de resistencia a la insulina y diabetes tipo 2 al agravar la vía de señalización de NFkB en el hígado	Ratas Wistar albinas macho	Estados Unidos India	Vía oral por 16 semanas	NIH PubMed	(Prasad M et al., 2022)
2023	In vitro	Reducción de la viabilidad y proliferación celular y aumento de la producción de radicales libres	Células Fisher-rat-thyroid-cell line-5 (FRTL-5) (adherente-2D y esferoide-3D)	Italia	Exposición directa por 72 horas	Frontiers in Endocrinology NIH Pubmed	(Coperchini et al., 2023)
2023	In vivo	En la tiroides se observó una disminución tanto del diámetro como del área folicular y una disminución de los diámetros, áreas foliculares y coloides	Ratas Wistar macho desde el destete hasta la vida adulta	Brasil	Exposición por sonda en una vía acuosa del día 23 al 90 posnatal	Toxicology Reports Springer Nature Link	(Oliveira JM et al., 2023)
2023	In vivo	Inducción de cambios en la función ovárica posiblemente modificando la esteroidogénesis y el estado oxidativo de los ovarios	Ratas Wistar hembra	Brasil	Inyecciones durante dos días	Reproductive Biology and Endocrinology Pubmed	(Chitolina R et al., 2023)
2023	In vivo	Reducción del área de la glándula mamaria y la expresión del receptor de estrógeno alfa y una mayor expresión de aromatasa	Ratas macho y hembra sexualmente maduras	Estados Unidos	Vía oral a través de la dieta desde el día 9 de gestación hasta el día 21 de lactancia	NIH Pubmed	(Gomez AL et al., 2023)

2023	In vivo	Efecto nocivo en las vías de señalización IRS-1/PI3K/Akt, lo que a su vez hace que el músculo esquelético se vuelva resistente a la insulina y eventualmente desarrolle diabetes mellitus tipo 2	Ratas macho Wistar	Jordania	Vía oral por 16 semanas diariamente	RSC Medicinal Chemistry Pubmed	(Jayaraman S et al., 2023)
2023	In vitro	Promoción de la fosforilación del receptor de estrógeno α (ER α), su degradación y actividad transcripcional	Células de cáncer de mama humano MCF7, T47D y MDA-MB230	Chile	Exposición directa por 72 horas	Endocrinology and International Journal of Molecular Sciences Springer Nature Link	(Muñoz JP et al., 2023)
2024	In vitro	Citotoxicidad, disfunción mitocondrial y activación rápida de ER α y ER β a través de la translocación nuclear	Células humanas de prostata PNT1A	Italia	Exposición directa en cultivo	International Journal of Molecular Sciences Pubmed	(Chianese et al., 2024)

Tabla 2. Artículos experimentales revisados; 15 en América, 14 en Europa, 4 en Asia y 2 en África. Autoría propia.

Discusión

Efectos *in vitro*

Para evaluar su efecto *in vitro* se han utilizado líneas celulares principalmente de los testículos y las glándulas mamarias. Algunos estudios que dan evidencia de los efectos del glifosato son por ejemplo el estudio realizado por Mesnage R en 2013 en células de mama humano MCF-7 dependientes de estrógeno donde se encontró una activación proliferativa del estrógeno en el receptor ER α a concentraciones de glifosato mayores o iguales a 10.000 μ g/L que se podrían presentar por ingesta o mal manejo del compuesto. Este hallazgo indica que el glifosato tiene potenciales efectos estrogénicos, que podrían ser relevantes para entender los mecanismos por los cuales el glifosato podría actuar como disruptor endocrino. La activación del receptor ER α en células de mama podría implicar un riesgo para la salud, dado el papel crucial del estrógeno en el desarrollo de ciertos tipos de cáncer de mama (14).

Por otro lado, de acuerdo con la investigación de Anifandis G del 2018 en muestras de semen humano se halló que a una exposición de una hora a una concentración de 0,36 mg/L de glifosato hubo una disminución en la motilidad de los espermatozoides. Esta observación es

relevante ya que sugiere que incluso concentraciones relativamente bajas del herbicida pueden afectar la función espermática, lo que podría tener implicaciones para la fertilidad masculina. Por último, en el análisis de Liz Oliveira Cavalli en 2013 en células de Sertoli de las gónadas masculinas de ratas inmaduras se evidenció que expuestas a 0,36 g/L durante 30 minutos aumentó la absorción de calcio y se disminuyó la lactato deshidrogenasa (LDH) causando muerte celular necrótica. Estos resultados subrayan la capacidad del glifosato para inducir cambios celulares significativos que pueden comprometer la función de las células de Sertoli, esenciales para la espermatogénesis (47)(48).

Efectos *in vivo*

Para evaluar su efecto *in vivo* se han utilizado en su mayoría modelos de ratas y ratones, algunos de los estudios que dan evidencia de los efectos del glifosato son por ejemplo el de Liz Oliveira Cavalli VL en el 2013 que analizó los testículos de ratas Wistar encontrando una mayor actividad de las enzimas del metabolismo del glutatión y disminución de los niveles de éste, implicando daños celulares causados por la generación de radicales libres. En un estudio similar realizado por Pham TH en 2019 se observó una disminución de la funcionalidad del sistema reproductor masculino a dosis bajas de glifosato de 0,5 y 5 mg/Kg. Estos cambios sugieren que el glifosato podría inducir daño celular afectando potencialmente la espermatogénesis y la salud reproductiva masculina (48)(49).

En cuanto a las mujeres en el estudio de Ingaramo PI en 2016 analizaron la posible afectación reproductiva e inducción de abortos en ratas embarazadas. Como resultado se obtuvo una serie de alteraciones en la transformación endometrial para el embarazo y una disminución de receptores de estrógeno y progesterona por exposición al glifosato a una concentración de 2 mg/Kg. Esto sugiere que el glifosato podría afectar la capacidad del útero para mantener un embarazo, lo que podría resultar en problemas reproductivos como abortos espontáneos (50).

Sobre las hormonas tiroideas el trabajo presentado por Hamdaoui L en 2020 encontró que con dosis de 126 mg/Kg y 315 mg/Kg se presentó un aumento de TSH que provocó en 60 días una alteración del hueso y una disminución de los niveles de estrógeno, T3 y T4. Estas alteraciones hormonales indican un potencial impacto en la función metabólica y el desarrollo óseo, destacando la importancia de la función tiroidea en la salud general y el desarrollo (51).

Evidencias en Humanos: Biomarcadores de Exposición

El uso de biomarcadores para evaluar la exposición al glifosato en humanos es crucial para entender el impacto potencial de este herbicida como disruptor endocrino. Los biomarcadores, como las concentraciones de glifosato y su metabolito principal (ácido aminometilfosfónico, AMPA) en la orina, ofrecen una forma objetiva de medir la exposición real en diversas poblaciones, especialmente en aquellas más vulnerables como las familias agrícolas, así como lo presenta el estudio realizado por Acquavella en 2004 en donde se midieron las concentraciones de glifosato y AMPA en muestras de orina en agricultores y sus familias, quienes están en contacto directo o indirecto con este herbicida. Las muestras fueron tomadas antes y después de la aplicación del herbicida. En las muestras de orina de los participantes se midieron estos analitos antes y después de la aplicación del herbicida, lo

que permitió identificar no solo la magnitud de la exposición, sino también su variabilidad en función de las prácticas agrícolas y las medidas de seguridad empleadas (52).

Se encontraron niveles detectables de glifosato en la orina de la mayoría de los participantes, indicando que la exposición es común incluso en contextos domésticos donde los miembros de la familia no participan directamente en la aplicación del herbicida. Los niveles más altos se registraron en los aplicadores de glifosato, pero también se observaron concentraciones significativas en niños y otros miembros de la familia, lo que sugiere una exposición secundaria a través de la ropa, equipos, o el ambiente doméstico. Las concentraciones de glifosato en la orina aumentaron significativamente después de la aplicación, alcanzando su punto máximo entre 1 y 3 días posteriores, antes de disminuir nuevamente. Esto indica una rápida absorción y excreción del compuesto, lo que es característico de la exposición aguda. Aunque el estudio no evaluó directamente los efectos endocrinos, los resultados subrayan la importancia de la biomonitorización como herramienta para evaluar la exposición al glifosato. Las concentraciones encontradas, aunque generalmente bajas, son indicativas de una exposición continua que podría ser relevante en términos de salud pública, especialmente si se considera la acumulación de exposiciones a lo largo del tiempo y su potencial para interferir con el sistema endocrino (52).

En mujeres embarazadas, por ejemplo, se han centrado en analizar la asociación de una duración gestacional más corta, afecciones genitales en los recién nacidos y la presencia del glifosato y AMPA en la orina a diferentes niveles de exposición detectados en el segundo trimestre y en el parto (53)(54)(55).

La investigación basada en la recopilación de datos de la iniciativa de la biomonitorización humana europea (HBMMU4E) de los artículos elaborados en niños y adultos de Buekers J del 2022 que hace biovigilancia para evaluar la exposición a las sustancias y productos químicos en Europa encontró que los niños están más expuestos que los adultos al glifosato y que las concentraciones promedio de glifosato y AMPA en la orina estaban por debajo del límite de cuantificación y no se presentaron consumos elevados más allá de la ingesta diaria aceptable (IDA) propuesta por la EFSA para el glifosato de 0.1 mg/kg de peso corporal/día, indicando que no había riesgos para la salud humana en las poblaciones estudiadas (56)(57).

La medición de glifosato y su principal metabolito, el ácido aminometilfosfónico (AMPA), en plasma o suero sanguíneo proporciona una evaluación directa de la exposición reciente y la biodisponibilidad de estos compuestos en el cuerpo. A diferencia de las mediciones en orina, que reflejan la excreción del compuesto y pueden indicar exposiciones agudas o crónicas, las concentraciones en sangre proporcionan información más inmediata sobre la cantidad de glifosato que ha sido absorbido en el torrente sanguíneo y está disponible para interactuar con tejidos y órganos.

El análisis de sangre puede ser particularmente útil en estudios de Krüger del 2014 y Parvez del 2018 que buscan correlacionar la exposición a glifosato con efectos tóxicos sistémicos, ya que los niveles en sangre pueden correlacionarse más estrechamente con la toxicidad observada en órganos diana, como el hígado, los riñones o el sistema endocrino. Sin embargo, la recolección de muestras de sangre es más invasiva que la de orina, lo que limita su uso en

estudios a gran escala o en poblaciones vulnerables, como niños o personas con condiciones médicas preexistentes (55)(58).

Los niveles de glifosato en sangre permiten evaluar la cantidad de compuesto disponible para interactuar con el cuerpo después de la exposición. Esto es crucial para comprender la dosis interna a la que los órganos están expuestos y cómo esto puede llevar a efectos tóxicos. Al medir los niveles de glifosato y AMPA en sangre, algunos estudios han intentado correlacionar estos niveles con efectos tóxicos observados, como la disfunción hepática, renal o alteraciones endocrinas. Por ejemplo, se han investigado los efectos del glifosato en la función hepática a través de su presencia en sangre, lo que ayuda a establecer una relación más directa entre la exposición y el daño orgánico.

En poblaciones con exposición ocupacional, como agricultores y trabajadores agrícolas, la medición de glifosato en sangre ha sido utilizada para evaluar la exposición interna y comparar estos niveles con los efectos de salud reportados. Esto es particularmente relevante para evaluar la seguridad laboral y la necesidad de mejorar las medidas de protección. Los niveles de glifosato y AMPA en sangre también se han utilizado en modelos toxicocinéticos para entender los procesos de absorción, distribución, metabolización y eliminación de estos compuestos en el cuerpo. Estos modelos pueden ayudar a predecir la exposición interna a partir de la exposición externa y evaluar los riesgos asociados.

El glifosato ha sido vinculado al estrés oxidativo, una condición en la que se produce un desequilibrio entre la producción de radicales libres y la capacidad del cuerpo para contrarrestar sus efectos dañinos mediante antioxidantes. Este estrés oxidativo es conocido por causar daño celular y jugar un papel crucial en diversas patologías, incluyendo la disrupción endocrina (59).

Biomarcadores como el malondialdehído (MDA) y las proteínas carboniladas se utilizan para medir el nivel de estrés oxidativo. El MDA es un subproducto de la peroxidación lipídica, un proceso en el que los radicales libres dañan las membranas celulares. Las proteínas carboniladas, por otro lado, son el resultado de la oxidación de proteínas, otro indicador clave de daño celular. Estos biomarcadores pueden medirse en sangre, orina o tejidos y son utilizados para evaluar el impacto biológico de la exposición al glifosato (60).

El estrés oxidativo es una de las vías más importantes a través de las cuales el glifosato ejerce sus efectos tóxicos, incluyendo la disrupción endocrina, daño hepático, nefrotoxicidad y toxicidad reproductiva. La medición de MDA y proteínas carboniladas permite comprender los mecanismos subyacentes de la toxicidad del glifosato, sino que también proporciona una herramienta para evaluar el riesgo y la severidad de la exposición en diferentes poblaciones (61).

La exposición al glifosato puede inducir cambios en los niveles de varias hormonas endocrinas, lo que sugiere que podría actuar como un disruptor endocrino. Los biomarcadores hormonales como el estrógeno, la testosterona, las hormonas tiroideas (T3 y T4) y la hormona estimulante de la tiroides (TSH), son indicadores cruciales de la función endocrina y pueden reflejar alteraciones hormonales inducidas por la exposición a sustancias químicas como el glifosato (50)(62).

<i>Hormona</i>	<i>Importancia</i>
Estrógeno	Hormona clave en el sistema reproductor femenino y en diversos procesos fisiológicos en ambos sexos. La alteración en los niveles de estrógeno puede indicar efectos disruptivos sobre la función endocrina (62).
Testosterona	Principal hormona masculina que regula la espermatogénesis y otros procesos metabólicos. Cambios en sus niveles pueden reflejar disrupciones en la función reproductiva (63).
Hormonas Tiroideas (T3 y T4)	Estas hormonas son esenciales para el metabolismo, el crecimiento y el desarrollo. Alteraciones en su nivel pueden indicar problemas en la regulación tiroidea (64).
TSH:	Hormona que regula la producción de T3 y T4. Cambios en TSH pueden indicar disfunción tiroidea o alteraciones en la señalización hormonal (64).

Tabla 3. Hormonas afectadas y su importancia. Autoría propia.

Monitorear los niveles de estas hormonas proporciona una forma indirecta pero efectiva de evaluar la exposición al glifosato y sus posibles efectos disruptivos. Cambios en los niveles hormonales pueden indicar que el glifosato está interfiriendo con la regulación hormonal normal, lo que puede tener implicaciones para la salud reproductiva, metabólica y general.

Los aductos de proteínas son productos de la interacción entre compuestos químicos y proteínas del organismo. Se forman cuando un compuesto reactivo, como el glifosato o sus metabolitos, se une covalentemente a una proteína, alterando su estructura y función. La formación de estos aductos puede ser un indicador de exposición crónica y acumulativa a sustancias químicas, y también puede estar relacionada con el desarrollo de enfermedades debido al daño celular prolongado (65).

La medición de aductos de proteínas se utiliza en estudios toxicológicos como un biomarcador duradero de exposición. Estos aductos, una vez formados, pueden permanecer en el cuerpo por largos periodos, proporcionando una ventana de exposición prolongada. En el caso del glifosato, la investigación de Boysen G del 2009 está explorando cómo este

herbicida y sus metabolitos podrían formar aductos con proteínas, lo que podría ayudar a evaluar la exposición acumulativa en poblaciones expuestas durante mucho tiempo, como trabajadores agrícolas (65).

Este campo de investigación es crucial ya que, a diferencia de otros biomarcadores como los niveles plasmáticos o urinarios, los aductos de proteínas pueden proporcionar una medición retrospectiva más precisa de la exposición. La identificación y cuantificación de aductos podrían permitir la evaluación de la relación entre la exposición al glifosato y los efectos a largo plazo en la salud, tales como alteraciones metabólicas, inmunológicas y endocrinas (66).

En la actualidad, el uso del glifosato como herbicida en la agricultura es una práctica común y extendida a nivel global, destinada a controlar y erradicar malezas que compiten con los cultivos principales. Sin embargo, esta técnica de fumigación conlleva un potencial riesgo significativo para la salud humana y el medio ambiente. El glifosato, al ser aplicado sobre los cultivos, no se limita a permanecer en la superficie de los campos tratados; en cambio, puede dispersarse y entrar en contacto con cultivos cercanos y con las poblaciones circundantes a través de diversos mecanismos de exposición, como la inhalación, la absorción dérmica y la ingestión de alimentos contaminados (67).

La preocupación surge del hecho de que, a pesar de los beneficios agronómicos del glifosato, existe un debate creciente sobre sus posibles efectos adversos en la salud humana. El presente trabajo se ha encargado de hacer una revisión bibliográfica de diversos estudios realizados desde 2004 hasta 2024 los cuales han señalado una posible asociación entre la exposición al glifosato y una serie de problemas de salud, incluyendo enfermedades respiratorias, trastornos endocrinos y, en casos extremos, cáncer. La evidencia científica sobre estos riesgos es objeto de discusión y análisis continuos, lo que complica la formulación de políticas públicas y la regulación efectiva del uso del glifosato.

En este contexto, es crucial examinar en profundidad el impacto del glifosato más allá de su eficacia como herbicida. Debemos considerar los riesgos potenciales para la salud de los trabajadores agrícolas y las comunidades cercanas, así como los efectos ambientales que podrían desencadenarse por la dispersión de esta sustancia. La discusión debe enfocarse no solo en la necesidad de garantizar la seguridad alimentaria y la protección de los ecosistemas, sino también en la obligación de asegurar prácticas agrícolas que minimicen los riesgos para la salud pública. Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica de diferentes estudios es posible determinar algunos temas que son de mayor importancia en la discusión respecto al uso del glifosato, tales como los efectos in vitro, efectos in vivo y las evidencias recopiladas en la salud humana.

Evidencias en la salud humana

Los estudios de biomarcadores como los realizados por Acquavella del 2004 y la iniciativa

HBMMU4E, proporcionan evidencia de exposición continua al glifosato en humanos, aunque los niveles en la orina generalmente se encuentran por debajo de los límites de seguridad propuestos. Sin embargo, la medición de glifosato y AMPA en orina y sangre permite evaluar la exposición interna y la biodisponibilidad, lo que es crucial para comprender el impacto potencial en la salud (52).

El glifosato se ha asociado con el estrés oxidativo, medido mediante biomarcadores como el MDA y las proteínas carboniladas. Este estrés oxidativo puede ser una vía importante para los efectos tóxicos del glifosato, incluyendo la disrupción endocrina. La alteración en los niveles hormonales (estrógeno, testosterona, T3, T4, y TSH) también sugiere que el glifosato podría actuar como un disruptor endocrino, afectando la regulación hormonal, la función reproductiva y metabólica (61).

En la evidencia recopilada de la revisión bibliográfica tanto in vitro como in vivo indica que el glifosato tiene el potencial de inducir efectos adversos significativos en sistemas reproductivos y endocrinos. Aunque los estudios en humanos sugieren una exposición común al glifosato, los niveles detectados en la orina y sangre están generalmente por debajo de los límites considerados seguros. Sin embargo, la posibilidad de efectos acumulativos y la variabilidad en la respuesta individual sugieren que se deben seguir realizando investigaciones para comprender mejor los riesgos potenciales y establecer medidas de protección adecuadas. La integración de datos de biomarcadores y estudios en modelos animales proporciona una base sólida para evaluar el impacto del glifosato en la salud y guiar políticas de regulación y prevención.

Si bien la mayoría de estudios experimentales son controlados en condiciones específicas a dosis calculadas, se hacen fundamentadas en la dosis máxima diaria a la que el ser humano puede estar expuesto al glifosato sin generar algún tipo de afectación al organismo, la variabilidad de las dosis y tiempo de exposición en los ensayos se trasladan a la realidad de las poblaciones afectadas cercanas a cultivos tratados con glifosato, que diariamente a concentraciones bajas o elevadas a largo plazo pueden generar padecimientos crónicos como daños irreversibles en la salud endocrina de las personas.

Conclusiones

- El glifosato tiene la capacidad de interferir en el sistema endocrino, especialmente en el equilibrio hormonal de estrógenos, andrógenos y hormonas tiroideas. Los efectos más comunes incluyen alteraciones en la fertilidad, el desarrollo sexual y el metabolismo, así como posibles impactos en el desarrollo fetal y el crecimiento en poblaciones expuestas.
- Los mecanismos biológicos de acción endocrina del glifosato hallados fueron desregulación en las vías del ciclo celular y reparación de los daños en el ADN, inducción de apoptosis, hiperplasia, necrosis y proliferación celular, alteraciones

genéticas que afectan los niveles de expresión hormonal, aumento del estrés oxidativo e inhibición de enzimas involucradas en el proceso de síntesis estrogénica.

- La población más afectada en la que se puede evidenciar efectos crónicos de mayor complejidad son los trabajadores agrícolas y comunidades rurales cercanas a áreas de aplicación frecuente, quienes presentan una mayor exposición tanto por contacto directo como ambiental. De acuerdo con la literatura se sugiere que el nivel de contacto con este compuesto es común tanto en agricultores aplicadores de glifosato como en el contexto doméstico. Lo que sugiere una exposición secundaria a través de la ropa, equipos, o el ambiente doméstico. Un factor de riesgo posiblemente influenciado por la perspectiva social debido a la falta de información adecuada, el acceso limitado a elementos de protección y el inadecuado control en estas comunidades.

Recomendaciones y consideraciones finales

Dentro del marco de la gestión del riesgo, es de gran importancia proteger la salud de los trabajadores y el medio ambiente a través de normativas más rigurosas y estrategias de prevención tales como la adopción de métodos de aplicación más eficientes para delimitar el área objetivo, restringir su uso en áreas cercanas a cultivos de alimentos, fuentes hídricas y poblaciones vulnerables; para los trabajadores agrícolas establecer basándose en investigación científica límites de exposición seguros, garantizar el acceso e implementación adecuada de las medidas y equipos de protección personal, capacitar tanto a los trabajadores como a la población sobre la correcta manipulación y consejos de prudencia en cuanto a los peligros que representa esta sustancia, por último, realizar un adecuado seguimiento de esta problemática evaluando periódicamente el grado de contaminación del medio ambiente y el estado de salud poblacional.

Al momento de evaluar y tomar decisiones para establecer regulación y normativas es necesario que sea realizado por entidades externas a las que van a realizar la aplicación de glifosato, debe ser un proceso cooperativo con las comunidades que garantice el acceso a la información y la veracidad de la información científica evaluada, estar en constante monitoreo sujeto a modificaciones en base a los hallazgos de riesgos identificados, todo esto manejado integralmente por las entidades involucradas de salud poblacional, laboral y ambiental.

En Colombia, el uso del glifosato está regulado por normativas como la Resolución 1170 de 2010 del ICA y el Decreto 1843 de 1991 (69), que establecen medidas para su manejo seguro en el ámbito agrícola y ocupacional. La Corte Constitucional, mediante sentencias como la T-080 de 2017 (70), ha enfatizado el principio de precaución frente a los riesgos del glifosato para la salud humana y el ambiente, limitando su aspersión aérea. En el contexto laboral, la legislación colombiana exige que las empresas implementen un Sistema de Gestión de Seguridad y Salud en el Trabajo (SG-SST), identificando y controlando los riesgos químicos derivados del uso de este herbicida. Asimismo, se exige la capacitación continua de los trabajadores en el uso seguro del glifosato, el suministro obligatorio de elementos de

protección personal (EPP), y la realización de exámenes médicos periódicos para vigilar posibles afectaciones a la salud, especialmente en los sistemas endocrino, hepático y renal.

Además, se deben adoptar medidas ambientales ocupacionales, como la correcta disposición de envases, el uso de zonas de descontaminación, y la aplicación del producto en condiciones climáticas seguras para evitar la deriva. La normativa también establece que el glifosato debe clasificarse como sustancia química peligrosa bajo el Sistema Globalmente Armonizado (SGA), lo que obliga a una gestión rigurosa de su almacenamiento, transporte y aplicación. Todo esto busca reducir los efectos adversos en la salud de los trabajadores expuestos y garantizar condiciones laborales seguras conforme a los lineamientos del Ministerio de Trabajo y el Ministerio de Ambiente.

A partir de la revisión bibliográfica realizada, se identificaron diversas limitaciones que afectan la interpretación de los hallazgos. Entre ellas la reducida cantidad de bases de datos consultadas debido al acceso restringido a publicaciones completas, la variabilidad de metodologías, protocolos y modelos utilizados que dificultan la comparación de resultados obtenidos, la elección de artículos con palabras como disrupción endocrina que afectan la imparcialidad de la búsqueda y la falta de estudios realizados en humanos para relacionar lo encontrado en modelos *in vitro* e *in vivo*.

Sin embargo, surgen otras áreas de investigación futura respecto a esta problemática que vale la pena abordar, se sugiere el desarrollo de estudios longitudinales con el fin de analizar diferentes variables en un periodo prolongado de tiempo que permita estudiar la hipótesis de que el glifosato se puede acumular en el cuerpo y generar efectos crónicos en la salud humana, fomentar la innovación en alternativas al glifosato sostenibles para el medio ambiente, realizar estudios de salud pública que brinden una perspectiva más amplia sobre los factores sociales y situación actual en las zonas más vulnerables, continuar con el estudio de su potencial cancerígeno y por último, construir metodologías accesibles para el monitoreo y seguimiento de la salud poblacional.

Bibliografía

1. Kanissery R, Gairhe B, Kadyampakeni D, Batuman O, Alferez F. Glyphosate: Its Environmental Persistence and Impact on Crop Health and Nutrition. *Plants*. 2019; 8(11):499. <https://doi.org/10.3390/plants8110499>
2. Klátyik, S., Simon, G., Oláh, M. et al. Aquatic ecotoxicity of glyphosate, its formulations, and co-formulants: evidence from 2010 to 2023. *Environ Sci Eur* 36, 22 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12302-024-00849-1>
3. Muñoz JP, Bleak TC, Calaf GM. Glyphosate and the key characteristics of an endocrine disruptor: A review. *Chemosphere* [Internet]. 2021;270(128619):128619. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.128619>
4. Torres González O, Rodríguez Martínez CE. El debate sobre el glifosato en Colombia: controversia científico-tecnológica y ciencia regulativa. *Revista CTS* [Internet]. 2022 Mar. 23 [cited 2024 Aug. 8];17(49). Available from: <https://ojs.revistacts.net/index.php/CTS/article/view/260>

5. Redjurista SAS. Resolución 9 de 2016 Consejo Nacional de Estupefacientes - Colombia [Internet]. www.redjurista.com. [citado el 8 de agosto de 2024]. Disponible en: https://www.redjurista.com/Documents/resolucion_9_de_2016_consejo_nacional_de_estupefacientes.aspx#/
6. Choque R, Nogales J. Estudio de propiedades moleculares del glifosato usando métodos químico-cuánticos computacionales. *Revista CON-CIENCIA*. 2019;7(1):41–56.
7. Maggi F, la Cecilia D, Tang FHM, McBratney A. The global environmental hazard of glyphosate use. *Sci Total Environ* [Internet]. 2020;717(137167):137167. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.137167>
8. Ospina M, Schütze A, Morales-Agudelo P, Vidal M, Wong L-Y, Calafat AM. Exposure to glyphosate in the United States: Data from the 2013–2014 national health and nutrition examination survey. *Environ Int* [Internet]. 2022;170(107620):107620. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2022.107620>
9. Richard S, Moslemi S, Sipahutar H, Benachour N, Séralini GE. Differential effects of glyphosate and roundup on human placental cells and aromatase. *Environ Health Perspect*. 2005;113(6):716-20. doi: 10.1289/ehp.7728.
10. Thongprakaisang, S., Thiantanawat, A., Rangkadilok, N., Suriyo, T., & Satayavivad, J. (2013). Glyphosate induces human breast cancer cells growth via estrogen receptors. *Food and Chemical Toxicology*, 59, 129-136.
11. Romano RM, Romano MA, Bernardi MM, Furtado PV, Oliveira CA. Prepubertal exposure to commercial formulation of the herbicide glyphosate alters testosterone levels and testicular morphology. *Arch Toxicol*. 2010;84(4):309-17. doi: 10.1007/s00204-009-0494-z.
12. Benachour N, Séralini GE. Glyphosate formulations induce apoptosis and necrosis in human umbilical, embryonic, and placental cells. *Chem Res Toxicol*. 2009;22(1):97-105. doi: 10.1021/tx800218n.
13. Gasnier C, Dumont C, Benachour N, Clair E, Chagnon MC, Séralini GE. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*. 2009;262(3):184-91. doi: 10.1016/j.tox.2009.06.006.
14. Mesnage R, Bernay B, Séralini GE. Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. *Toxicology*. 2013;313(2-3):122-8. doi: 10.1016/j.tox.2012.09.006.
15. Ambiente D del M. Glifosato. Erradicador de ambiente, salud y cultivos ilícitos [Internet]. Universidad Externado de Colombia. 2021 [cited 2024 Aug 4]. Available from: <https://medioambiente.uexternado.edu.co/glifosato-erradicador-de-ambiente-salud-y-cultivos-ilicitos/>
16. Ordoñez J, Abrahams N, Mendez F. Efectos del Glifosato en la Salud Reproductiva Humana. *Center for Reproductive Rights*. 2020;10(1):4-9.
17. Substance Information - ECHA [Internet]. Europa.eu. [citado el 9 de agosto de 2024]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/substance-information/-/substanceinfo/100.012.726>
18. Fernández A. Daniel G, Mancipe G. Liliana C., Fernández A. Diana C. Intoxicación por organofosforados . *rev.fac.med* [Internet]. 2010 June [cited 2024 Aug 08] ; 18(1): 84-92. Available from:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-52562010000100009&lng=en.

19. Varona Marcela, Henao Gloria Lucía, Díaz Sonia, Lancheros Angélica, Murcia Álix, Rodríguez Nelcy et al. Evaluación de los efectos del glifosato y otros plaguicidas en la salud humana en zonas objeto del programa de erradicación de cultivos ilícitos. *Biomédica* [Internet]. 2009 Sep [cited 2024 Aug 08]; 29(3): 456-475. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572009000300014&lng=en.
20. Ingaramo P, Alarcón R, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. Are glyphosate and glyphosate-based herbicides endocrine disruptors that alter female fertility? *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2020;518(110934):110934. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2020.110934>
21. Mills, P. J., Kania-Korwel, I., Fagan, J., McEvoy, L. K., Laughlin, G. A., Barrett-Connor, E., & Exterkate, L. (2020). Excretion of the herbicide glyphosate in older adults between 1993 and 2016. *JAMA*, 323(6), 586-588.
22. Guyton, K. Z., Loomis, D., Grosse, Y., El Ghissassi, F., Benbrahim-Tallaa, L., Guha, N., ... & Straif, K. (2015). Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. *The Lancet Oncology*, 16(5), 490-491.
23. Watts, M. A. (2010). Glyphosate. *Pesticide Action Network Asia and the Pacific*.
24. Duke, S. O., & Powles, S. B. (2008). Glyphosate: a once-in-a-century herbicide. *Pest Management Science*, 64(4), 319-325.
25. Mazuryk J, Klepacka K, Kutner W, Sharma PS. Glyphosate: Hepatotoxicity, nephrotoxicity, hemotoxicity, carcinogenicity, and clinical cases of endocrine, reproductive, cardiovascular, and pulmonary system intoxication. *ACS Pharmacol Transl Sci* [Internet]. 2024;7(5):1205–36. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1021/acsptsci.4c00046>
26. Stur E, Aristizabal-Pachon AF, Peronni KC, Agostini LP, Waigel S, Chariker J, et al. Glyphosate-based herbicides at low doses affect canonical pathways in estrogen positive and negative breast cancer cell lines. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(7):e0219610. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0219610>
27. Dal' Bó IF, Teixeira ES, Rabi LT, Peres KC, Nascimento M, Chiamolera MI, et al. Alternation between toxic and proliferative effects of Roundup® on human thyroid cells at different concentrations. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:904437. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.904437>
28. Coperchini F, Greco A, Croce L, Denegri M, Magri F, Rotondi M, et al. In vitro study of glyphosate effects on thyroid cells. *Environ Pollut* [Internet]. 2023;317(120801):120801.
29. Altamirano GA, Delconte MB, Gomez AL, Ingaramo PI, Bosquiazzo VL, Luque EH, et al. Postnatal exposure to a glyphosate-based herbicide modifies mammary gland growth and development in Wistar male rats. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2018;118:111–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2018.05.011>
30. Muñoz JP, Araya-Osorio R, Mera-Adasme R, Calaf GM. Glyphosate mimics 17β-estradiol effects promoting estrogen receptor alpha activity in breast cancer cells. *Chemosphere* [Internet]. 2023;313(137201):137201. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.137201>

31. Sato T, Miyagawa S, Iguchi T. Subchapter 94G - Estradiol-17 β . In: Takei Y, Ando H, Tsutsui K, editors. Handbook of Hormones San Diego: Academic Press; 2016. p. 520–4.
32. Gomez AL, Altamirano GA, Alcaraz MR, Montemurro M, Schierano-Marotti G, Oddi SL, et al. Mammary gland development in male rats perinatally exposed to propiconazole, glyphosate, or their mixture. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2023;101(104184):104184. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2023.104184>
33. Oliveira JM, Zenzeluk J, Bargi-Souza P, Szawka RE, Romano MA, Romano RM. The effects of glyphosate-based herbicide on the hypothalamic-pituitary thyroid axis are tissue-specific and dependent on age exposure. *Environ Pollut* [Internet]. 2023;334(122216):122216. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2023.122216>
34. Chitolina R, Nicola P, Sachett A, Bevilaqua F, Cunico L, Reginatto A, et al. Subacute exposure to Roundup® changes steroidogenesis and gene expression of the glutathione-glutaredoxin system in rat ovaries: Implications for ovarian toxicity of this glyphosate-based herbicide. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2023;473(116599):116599. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2023.116599>
35. Zhang C, Schilirò T, Gea M, Bianchi S, Spinello A, Magistrato A, et al. Molecular basis for endocrine disruption by pesticides targeting aromatase and estrogen receptor. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020;17(16):5664. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph1716566>
36. Mesnage R, Phedonos A, Biserni M, Arno M, Balu S, Corton JC, et al. Evaluation of estrogen receptor alpha activation by glyphosate-based herbicide constituents. *Food Chem Toxicol* [Internet]. 2017 [citado el 19 de abril de 2024];108(Pt A):30–42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711546/>
37. Chianese T, Trinchese G, Leandri R, De Falco M, Mollica MP, Scudiero R, et al. Glyphosate exposure induces cytotoxicity, mitochondrial dysfunction and activation of ER α and ER β estrogen receptors in human prostate PNT1A cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2024;25(13):7039. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25137039>
38. Owagboriaye FO, Dedeke GA, Ademolu KO, Olujimi OO, Ashidi JS, Adeyinka AA. Reproductive toxicity of Roundup herbicide exposure in male albino rat. *Exp Toxicol Pathol* [Internet]. 2017;69(7):461–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etp.2017.04.007>
39. de Souza JS, Kizys MML, da Conceição RR, Glebocki G, Romano RM, Ortega-Carvalho TM, et al. Perinatal exposure to glyphosate-based herbicide alters the thyrotrophic axis and causes thyroid hormone homeostasis imbalance in male rats. *Toxicology* [Internet]. 2017;377:25-37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.11.005>
40. Kongtip P, Nankongnab N, Kallayanatham N, Pundee R, Choochouy N, Yimsabai J, et al. Thyroid hormones in conventional and organic farmers in Thailand. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019;16(15):2704. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph16152704>
41. Kongtip P, Nankongnab N, Pundee R, Kallayanatham N, Pengpumkiat S, Chungcharoen J, et al. Acute changes in thyroid hormone levels among Thai pesticide

- sprayers. *Toxics* [Internet]. 2021;9(1):16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/toxics9010016>
42. Cai W, Ji Y, Song X, Guo H, Han L, Zhang F, et al. Effects of glyphosate exposure on sperm concentration in rodents: A systematic review and meta-analysis. *Environ Toxicol Pharmacol* [Internet]. 2017;55:148–55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.etap.2017.07.015>
 43. Manservigi F, Lesseur C, Panzacchi S, Mandrioli D, Falcioni L, Bua L, et al. The Ramazzini Institute 13-week pilot study glyphosate-based herbicides administered at human-equivalent dose to Sprague Dawley rats: effects on development and endocrine system. *Environ Health* [Internet]. 2019;18(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-019-0453-y>
 44. Johansson HKL, Schwartz CL, Nielsen LN, Boberg J, Vinggaard AM, Bahl MI, et al. Exposure to a glyphosate-based herbicide formulation, but not glyphosate alone, has only minor effects on adult rat testis. *Reprod Toxicol* [Internet]. 2018;82:25–31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.09.008>
 45. Prasad M, Gatasheh MK, Alshuniaber MA, Krishnamoorthy R, Rajagopal P, Krishnamoorthy K, et al. Impact of glyphosate on the development of insulin resistance in experimental diabetic rats: Role of NFκB signalling pathways. *Antioxidants (Basel)* [Internet]. 2022;11(12):2436. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11122436>
 46. Jayaraman S, Krishnamoorthy K, Prasad M, Veeraraghavan VP, Krishnamoorthy R, Alshuniaber MA, et al. Glyphosate potentiates insulin resistance in skeletal muscle through the modulation of IRS-1/PI3K/Akt mediated mechanisms: An in vivo and in silico analysis. *Int J Biol Macromol* 2023;242:124917.
 47. Anifandis G, Amiridis G, Dafopoulos K, Daponte A, Dovolou E, Gavriil E, et al. The in vitro impact of the herbicide roundup on human sperm motility and sperm mitochondria. *Toxics* [Internet]. 2017;6(1):2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/toxics6010002>
 48. de Liz Oliveira Cavalli VL, Cattani D, Heinz Rieg CE, Pierozan P, Zanatta L, Benedetti Parisotto E, et al. Roundup disrupts male reproductive functions by triggering calcium-mediated cell death in rat testis and Sertoli cells. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013;65:335–46. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.043>
 49. Pham TH, Derian L, Kervarrec C, Kernanec P-Y, Jégou B, Smagulova F, et al. Perinatal exposure to glyphosate and a52
 50. glyphosate-based herbicide affect spermatogenesis in mice. *Toxicol Sci* [Internet]. 2019;169(1):260-71. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfz039>
 51. Ingaramo PI, Varayoud J, Milesi MM, Schimpf MG, Muñoz-de-Toro M, Luque EH. Effects of neonatal exposure to a glyphosate-based herbicide on female rat reproduction. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2016;152(5):403–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1530/rep-16-0171>
 52. Hamdaoui L, Oudadesse H, Lefeuvre B, Mahmoud A, Naifer M, Badraoui R, et al. Sub-chronic exposure to Kalach 360 SL, Glyphosate-based Herbicide, induced bone rarefaction in female Wistar rats. *Toxicology* [Internet]. 2020;436(152412):152412. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2020.152412>

53. Acquavella JF, Alexander BH, Mandel JS, Gustin C, Baker B, Chapman P, et al. Glyphosate biomonitoring for farmers and their families: results from the farm family exposure study. *Environ Health Perspect.* 2004;112(3):321-6. doi: 10.1289/ehp.6667.
54. Lesseur C, Pirrotte P, Pathak KV, Manservisi F, Mandrioli D, Belpoggi F, et al. Maternal urinary levels of glyphosate during pregnancy and anogenital distance in newborns in a US multicenter pregnancy cohort. *Environ Pollut* [Internet]. 2021;280(117002):117002. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2021.117002>
55. Lesseur C, Pathak KV, Pirrotte P, Martinez MN, Ferguson KK, Barrett ES, et al. Urinary glyphosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation. *Environ Res* [Internet]. 2022;203(111811):111811. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2021.111811>
56. Parvez S, Gerona RR, Proctor C, Friesen M, Ashby JL, Reiter JL, et al. Glyphosate exposure in pregnancy and shortened gestational length: a prospective Indiana birth cohort study. *Environ Health* [Internet]. 2018;17(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12940-018-0367-0>
57. Buekers J, Remy S, Bessems J, Govarts E, Ramaud L, Riou M, et al. Glyphosate and AMPA in human urine of HBM4EU-aligned studies: Part B adults. *Toxics* [Internet]. 2022;10(10):552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/toxics10100552>
58. Buekers J, Remy S, Bessems J, Govarts E, Ramaud L, Riou M, et al. Glyphosate and AMPA in human urine of HBM4EU aligned studies: Part A children. *Toxics* [Internet]. 2022;10(8):470. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/toxics10080470>
59. Krüger M, Schledorn P, Schrödl W, Hoppe HW, Lutz W, Shehata AA. Detection of Glyphosate Residues in Animals and Humans. *J Environ Anal Toxicol.* 2014;4(2):1-5. doi: 10.4172/2161-0525.1000210.
60. Astiz M, de Alaniz MJ, Marra CA. The oxidative damage and inflammation caused by pesticides are reverted by lipoic acid in rat brain. *Neurochem Int.* 2009;55(1-3):152-9. doi: 10.1016/j.neuint.2009.02.014.
61. Cattani D, de Liz Oliveira Cavalli VL, Heinz Rieg CE, Pierozan P, Zanatta L, Parisotto EB, et al. Mechanisms underlying the neurotoxicity induced by glyphosate-based herbicide in immature rat hippocampus: involvement of glutamate excitotoxicity. *Toxicology.* 2014;320:34-45. doi: 10.1016/j.tox.2014.03.001.
62. Menezes CC, Fonseca MB, Loro VL, Santi A, Cattaneo R, Clasen B, et al. Roundup® effects on oxidative stress parameters and recovery pattern of *Rhamdia quelen*. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2011;60(4):665-71. doi: 10.1007/s00244-010-9584-6.
63. Guerrero Schimpf M, Milesi MM, Ingaramo PI, Luque EH, Varayoud J. Neonatal exposure to a glyphosate based herbicide alters the development of the rat uterus. *Toxicology* [Internet]. 2017;376:2-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tox.2016.06.004>
64. Pham TH, Lee JE, Kim JY, Hwang MW, Ryu DY. Effects of glyphosate on reproductive and endocrine parameters in male rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2017;82(9):569-80. doi: 10.1080/15287394.2019.1600442.
65. Cattani D, Olivo CR, Alves SH, Santi A, Simões M, Silva LG, et al. Roundup® affects thyroid function in rats: evidence of a thyroid-disrupting chemical. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2014;104:220-8. doi: 10.1016/j.ecoenv.2014.03.028.

66. Boysen G, Pachkowski BF, Nakamura J, Swenberg JA. The formation and biological significance of N7-guanine adducts. *Mutat Res.* 2009;678(2):76-94. doi: 10.1016/j.mrrev.2009.04.002.
67. Van Bruggen AH, He MM, Shin K, Mai V, Jeong KC, Finckh MR, et al. Environmental and health effects of the herbicide glyphosate. *Sci Total Environ.* 2018;616-617:255-68. doi: 10.1016/j.scitotenv.2017.10.309.
68. Wynn S, Webb E. Impact assessment of the loss of glyphosate within the EU: a literature review. *Environmental Sciences Europe.* 2022 Sep 15;34(1):1–10.
69. Decreto 1843 de 1991 Nivel Nacional [Internet]. Alcaldía de Bogotá. 1991 [cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://www.alcaldiabogota.gov.co/sisjur/normas/Normal1.jsp?i=114357>
70. Corte Constitucional. T-080/17 Corte Constitucional de Colombia [Internet]. <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/ficha-sentencia/9915/0/texto/0>. 2017 [cited 2025 Jun 8]. Available from: <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/ficha-sentencia/9915/0/texto/0>