ANEXO 2

0000589

GLIFOSATO: CARACTERIZACIÓN DE LOS POSIBLES EFECTOS PARA LA SALUD Y VÍAS DE EXPOSICIÓN

COMISIÓN INTERINSTITUCIONAL PARA EL ESTUDIO DE LOS EFECTOS SOBRE LA SALUD Y EL AMBIENTE DE LAS FORMULACIONES CON GLIFOSATO

Integrantes:

Ministerio de Salud	Paula Solano Gamboa. Ricardo Morales Vargas. Coordinador.
Ministerio de Ambiente y Energía	Inti Acedo Vásquez. Elídier Vargas Castro.
Consejo de Salud Ocupacional. Ministerio de Trabajo y Seguridad Social	María de los Ángeles Morales Corrales. Elizabeth Chinchilla Vargas.
Defensoría de los Habitantes de la República	Pablo Fernández Aguilar
Comité Ambiente y Salud del Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica.	Diana Mosheim Castro

Diciembre, 2018

Contenido

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 4
1.1. Objetivos de la investigación 5
1.1.1. Objetivo general 5
1.1.2. Objetivo específico 6
2. IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO 6
2.1. Formulaciones de glifosato 7
2.2. Surfactante como componente de la formulación 8
2.3. Efecto quelante del glifosato 9
3. Caracterización de los efectos 10
3.1. Toxicidad 10
3.1.1. Toxicidad aguda 10
3.1.2. Nefrotoxicidad 11
3.1.3. Microbioma intestinal 12
3.1.4. Enzimas del citocromo P 450 (CYP450) 13
3.1.5. Toxicología en mamíferos de laboratorio 13
3.1.6. Estudios de laboratorio en líneas celulares humanas 14
3.1.7. Toxicología reproductiva en humanos 16
3.1.8. Toxicocinética 18
3.2. Comunicación de la OMS sobre glifosato 18
3.3. Efecto ambiental 21
3.3.1. Biodiversidad 21
3.3.2. Destino ambiental 22
4. CARACTERIZACIÓN DE LA EXPOSICIÓN 23
4.1. Tipos de exposición 23
4.1.1. Exposición dietaria 23
4.1.2. Exposición por contacto o deriva 24
4.1.3. Exposición laboral 24
4.2. Formas de exposición en usuarios de plaguicidas 24
4.2.1. Exposición inhalatoria 25

4.2.2. Exposición dermal 26
4.3. Seguridad del trabajador 30
4.4. Población que realiza labores de manejo y uso de plaguicidas 32
4.5. Condiciones de uso de plaguicidas en Costa Rica 33
4.6. Intoxicaciones agudas 35
4.7. Cantidad probable de exposición 36
4.8. Uso aparente de glifosato y población expuesta. 37
5. CARACTERIZACIÓN DE RIESGOS 43
5.1. Factores de riesgo en Costa Rica 43
5.1.1. Linfoma no Hodgkin (LNH) en Costa Rica 44
5.1.2. Hipótesis: agroquímicos como componente causal de la Enfermedad Renal 45
5.1.3. Clasificación toxicológica del glifosato en Costa Rica 47
5.2. La diferencia de criterio entre IARC y agencias de seguridad sanitaria sobre la peligrosidad del glifosato 48
5.2.1. Ejemplos de la diversidad en los parámetros y roles de los organismos 49
5.3. Alternativas al uso del glifosato en la agricultura 50
5.4. Principio de precaución aplicado a la salud 54
6. DECISIONES DE LA COMUNIDAD MUNDIAL Y LOCAL SOBRE USO DE FORMULACIONES DE GLIFOSATO 55
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES 57
8. BIBLIOGRAFÍA 62

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los herbicidas utilizados en la producción agrícola provocan más problemas para la salud humana de lo que se pensaba (NEJM, 2015) y con el paso de los años se han hecho evidentes los efectos indeseables de muchos de ellos sobre la salud del ser humano y sobre el ambiente (Ramírez, J. et al. 2001). El glifosato es uno de estos herbicidas, que es ampliamente utilizado en Costa Rica, ha sido identificado como "probablemente cancerígeno" por la Agencia Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) de la OMS. Esta Agencia evidenció impacto tumoral en roedores; en metaanálisis y estudios epidemiológicos se asoció con aumento de incidencia de linfoma no Hodgkin (LNH) en humanos, exponiendo asimismo su capacidad de promover daño cromosómico y de ADN en células humanas (IARC, Monografía 112,2015).

Por promocionarse de baja toxicidad aguda para el ser humano y el ambiente, desde su introducción en 1974 (Benbrook,2016), las formulaciones de glifosato han sido comercializadas como el herbicida más seguro, a pesar de que la norma de aplicación menciona la necesidad de uso de indumentaria de protección total (OMS, 1994; Williams et al, 2000; Duke et al, 2008) y este ingreso al mercado con apreciación inocua, ha promovido tanto su fácil acceso como su manipulación desprotegida (Paz-y-Miño et al., 2011).

Esta nueva información generada por la IARC fue alertada a las autoridades en Costa Rica por el Dr.sc.agr. Jaime García González a través de dos notas presentadas el 15 de mayo del 2017 y el 7 de diciembre de 2017 ante los Ministerios de Salud, Ambiente y Energía, Trabajo y Seguridad Social, Agricultura y Ganadería y Defensoría de los Habitantes. En estas notas se señala que el glifosato representa un alto riesgo tanto para las personas expuestas laboralmente y los consumidores. Como menciona el Dr. García la clasificación 2A de la IARC representa la categoría más próxima a "cancerígeno para humanos" y esto, aunado a los efectos eco toxicológicos en organismos no objetivo y sus características de destino ambiental, nos permite visualizarlo como un plaguicida altamente peligroso.

Se registra en Costa Rica desde 1982 (Ramírez et al., 2017) y se utiliza en la mayoría de los cultivos: anuales (11%), perennes (51%) y zonas no agrícolas (37%), sustituyendo en mucho el laboreo mecánico y manual en el campo (Burger et al., 2004) y por esta dependencia ya se observan fenómenos de resistencia de variedad de plantas herbáceas (Ramírez et al, 2017).

Además de que las formulaciones de glifosato se han vuelto parte constitutiva de la práctica de mínima labranza (Woodbum,2000; Ramírez et al., 2017), también se ha expandido el uso como desecante/madurante en caña de azúcar (1978), cereales (Varona et al., 2009 ; Caleb et al., 2010), entre otros, y la introducción de cultivos transgénicos tolerantes al glifosato (1996), como soya, algodón, canola, maíz, remolacha azucarera, lo que ha promovido un precio del

plaguicida más accesible, sobre todo después de la expiración de la patente en el 2000 (Duke et al., 2008). La capacidad de producción de glifosato por parte de algunos países ha dado por resultado una sobreoferta global, poniendo presión en las industrias para disminuir el precio y promover el uso de semillas tolerantes a glifosato (Watts et al, 2016).

Surgen legítimas preocupaciones en salud pública cuando, aun existiendo evidencia limitada de cancerogenicidad en humanos, todo apunta a una causalidad creíble (Portier et al., 2017). Y es que no es fácil advertir y atender un riesgo cuando, después de una exposición, existe un período relativamente largo entre los cambios patológicos subclínicos inaparentes y el inicio de los síntomas (que es cuando se puede diagnosticar una enfermedad): este es el caso particular de la exposición tanto ocupacional como ambiental a sustancias químicas como el glifosato (Hardell et al 1999).

La investigación de estos tópicos es onerosa y Costa Rica no escapa a la falta de adjudicación de recursos para la investigación en cuanto a la posible relación de ciertos tipos de cáncer (y otros problemas de salud) con la exposición a agroquímicos, en este caso el glifosato. Aun así, la evidencia foránea y datos de salud locales brindan elementos para reflexionar, ya que en nuestro territorio se dan asociaciones robustas que podrían soportar hipótesis causales entre agroquímicos y algunas enfermedades graves, experiencia que ya tuvimos con el caso del "nemagón" en fincas bananeras del Caribe.

Según el principio de precaución en la salud "En caso de duda, prevalece el objetivo de evitar posibles impactos ambientales y en la salud" (Estado de la Nación, 2017:219). El principio de precaución responde al riesgo, es decir, a un cierto grado de probabilidad de un daño, en las situaciones en que la magnitud de dicha probabilidad no se ha podido establecer con certeza y la ausencia de información o certeza científica no deberá utilizarse como razón para postergar las medidas eficaces dirigidas a impedir la afectación de la salud y la degradación del ambiente.

1.1. Objetivos de la investigación

1.1.1.Objetivo general

Con base en la literatura disponible, realizar evaluación de riesgos de plaguicidas sintéticos formulados que contengan el ingrediente activo N-(fosfonometil)glicina(glifosato) y sus sales para la salud humana, con el propósito de regular o prohibir su uso según el nivel de riesgo determinado.

1.1.2. Objetivo específico

Con base en el riesgo determinado, elaborar una propuesta de reglamento de prohibición de la importación, fabricación, comercialización y suministro de ingredientes activos grado técnico sus sales y productos formulados que contengan el ingrediente activo N-(fosfonometil)glicina (Glifosato).

2. IDENTIFICACIÓN DEL PELIGRO

El glifosato (N-(fosfonometil)glicina es un herbicida de efecto sistémico que se aplica y se absorbe por las hojas (foliar), de acción total, ampliamente utilizado para el control no selectivo de plantas herbáceas y leñosas (Ramírez, 2017). Se distribuye por todas las partes de la planta, sobre todo en zonas de crecimiento acelerado, como en brotes y raíces donde es mínimamente metabolizado (Salazar et al., 2011). Por degradarse básicamente por microbios, la planta o sus partes pueden guardar el herbicida por tiempo indefinido, no pudiéndose eliminar por lavado. A pesar de que las altas temperaturas (234 grados C) lo descomponen, con este tratamiento se emiten vapores tóxicos como óxidos de nitrógeno y fósforo (EPA, 2015).

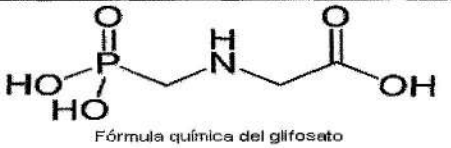 Fórmula química del glifosato	Número CAS: 1071-83-6 Nombre IUPAC N-(fosfonometil)glicina

Figura 1. Identificación química del glifosato.

La acción herbicida del glifosato se ha explicado principalmente por la inhibición competitiva de una enzima en la vía del shikimato de las plantas (Haney et al, 2000) que inhibe tanto la formación de los aminoácidos aromáticos triptofano, fenilalanina y tirosina en las plantas, lo cual impide la producción de proteínas (Williams et al, 2000, Rondon et al., 2007) como la síntesis de otros metabolitos secundarios, incluyendo tetrahidrofolato, ubiquinona y vitamina K (Alibhai et al., 2001). La enzima 5- enolpiruvilshik0inato-3-fostato sintetasa (EPSPS) después de combinarse con el shikimato-3-fosfato (S3P), debe unirse con el fosfoenolpiruvato (PEP), para formar 5-enolpiruvol0shik0imato-3-fosfato (EPSP), precursor de aminoácidos aromáticos en la planta. El glifosato compite con el fenolenol piruvato inhibiendo la enzima EPSPS (Alibhai et al., 2001).

Es importante no asumir que el glifosato tenga solo un modo de acción en ecosistemas, biota y especies, ya que puede interactuar con numerosos procesos bioquímicos en células, tejidos y órganos de variados organismos (Cuhra et al., 2016).

2.1. Formulaciones de glifosato

Se pueden encontrar varias formulaciones de glifosato en el comercio, dependiendo de la sal que lo compone: isopropilamina, sales de amonio, potasio, sodio o trimesium, monoetalonamina, dimetilamina, siendo la formulación de sal isopropilamina la más utilizada en Costa Rica (Ramírez et al., 2017).

En las formulaciones de isopropilamina de glifosato se utilizan surfactantes, comúnmente no iónicos, como la polioxietil amina (POEA), que facilitan el contacto, penetración de membranas y arribo al lugar de acción, sin perder su efecto tóxico (Székács et al., 2012; Murillo et al., 2013; Travlos, et al., 2017)

Como impurezas relevantes, tanto el glifosato como sus formulaciones tienen formaldehido y *N*-Nitroso glifosato (cancerígenos), con máximos permitidos de 1.3g/kg y 1mg/kg, respectivamente. Concentraciones mayores a las citadas obligan a una clasificación del producto como 1B, que corresponde a altamente tóxico (FAO Specification 284, 2016). Es importante saber que cuando el glifosato se combina con nitrato de la saliva o de fertilizantes, puede generar trazas de N-nitroso glifosato, siendo que la mayoría de los compuestos de N-nitroso son cancerígenos y no tienen un nivel seguro de exposición (Cox et al., 1995, Dinham et al., 1999).

A pesar de que la composición completa de las formulaciones no es revelada por los fabricantes, lo que dificulta la valoración del riesgo (Tarazona et al., 2017), se ha evidenciado por espectrometría de masa la presencia de metales pesados como: arsénico (OMS máx. arsénico H2O: 10 ppb), cromo (OMS: 50 ppb) , cobalto, plomo (OMS: 10ppb) y níquel (conocidos tóxicos y disruptores endócrinos) en numerosas formulaciones de plaguicidas, incluyendo las de glifosato y esto a niveles superiores de los permisibles en el agua: todo esto entra dentro del componente reportado como inerte por los fabricantes (Defarge et al,. 2018).

En la página http://app.sfe.go.cr/SFEInsumos/aspx/Seguridad/Home.aspx del Servicio Fitosanitario del Estado (SFE-MAG) se reportan registros de 28 ingredientes activos y 79 productos formulados que contienen glifosato, de los cuales los más utilizadas son la concentración de 35.6% de ingrediente activo por litro de concentrado soluble.

De acuerdo con el Servicio Fitosanitario del Estado (SFE, 2015), las formulaciones de glifosato están autorizadas para 32 cultivos agrícolas. Los cultivos perennes o de ciclo mayor a un año

consumen la mitad, más de una tercera parte se consume en zonas no agrícolas y un 10% en cultivos anuales cuyo ciclo es menor a un año (Ramírez et al., 2017).

2.2. Surfactante como componente de la formulación

Debido a su polaridad y baja liposolubilidad, las sales de glifosato requieren de coadyuvantes para adherirse fuertemente y atravesar la superficie cuticular de las hojas que tiene características no polares o hidrofóbicas (Duke, 1975; Lallana et al., 2006; Murillo et al., 2013; Annett et al., 2014).

Las formulaciones de glifosato son mezclas que comúnmente tienen un 10-20% de surfactante (Lake, 2014; Ramírez et al., 2016; Defarge et al, 2018).

El perfil característico de la estructura química de los surfactantes es la presencia simultánea del componente hidrofóbico e hidrofílico y por ende exhiben ambas propiedades y, con base en su parte hidrofílica, se clasifican en aniónicos, catiónicos, no- iónicos y anfotérticos (Klátyik et al., 2017).

Los surfactantes mejoran la eficiencia de las mezclas, incrementando la solubilidad en agua, biodisponibilidad y actividad biológica del ingrediente activo y son considerados sustancias inertes, principalmente por no tener función antagonista al interior de las formulaciones (Klátyik et al., 2017), pero constituyen elementos activos en cuanto a su acción y efectos.

Los surfactantes son en su mayoría etoxilados, que son de los más tóxicos y alteran membranas biológicas como la membrana celular y mitocondrial (Mesnage et al., 2012) siendo el más utilizado la polioxietilenamina o tallowamina polietoxilada (POEA), tensoactivo no iónico incluido en las presentaciones comerciales del glifosato (Williams et al., 2000) y cuya concentración varía entre 6 y 18% (Burger et al., 2004). El POEA ha evidenciado un efecto sinérgico con el glifosato, considerándosele más tóxico que el mismo glifosato (Rondón et al 2012, Mesnage et al., 2014, Klátyik et al., 2017)

Los posibles mecanismos por los cuales los surfactantes pueden ejecutar efectos biológicos o influir en la toxicidad del glifosato incluyen:

1. alteración de la integridad/permeabilidad de membranas biológicas y barreras de difusión (penetrantes celulares) o procesos de transporte de membrana, incluyendo permeabilidad al glifosato y o interactuando directamente con el glifosato modificado (Rondón et al., 2012, Mesnage et al., 2013).
2. unión con macromoléculas (péptidos, proteínas, fosfolípidos, ADN), alterando su funcionamiento

Los surfactantes, que se encuentran comúnmente en los alimentos, pueden afectar negativamente la función de barrera del tracto gastrointestinal, incrementando la permeabilidad de las uniones estrechas intercelulares, con el potencial de permitir el paso desregulado, por difusión pasiva, de sustancias hidrofílicas, tóxicos, agentes alergénicos, antígenos inmunogénicos y microorganismos, disfunción que se ha asociado a la activación de la cascada autoinmune que lleva a enfermedad inflamatoria y metabólica (Chassaing et al., 2015; Glynn et al., 2017).

2.3. Efecto quelante del glifosato

Otra propiedad del glifosato es como quelante de micronutrientes, principalmente de cationes divalentes como Ca, Mg, Fe y Mn. Cuando el herbicida se deposita cerca del sistema radicular se forman complejos glifosato-metal poco solubles inmovilizándose estos y otros micronutrientes que no estarán disponibles para la planta (Samsel et al., 2013). Este fenómeno de quelación de metales se puede observar también al interior del tejido vegetal, donde después de la aplicación de hasta un 6% de la dosis recomendada de glifosato, se ha observado una disminución sustancial de la concentración de Fe, Mn, Mg y Ca en hojas y semillas (Eker et al., 2006, Cakmak et al., 2009).

El herbicida, puede ser inmovilizado en el suelo, al quelarse con cationes del terreno como Al, Fe, Mn, Zn, Ca, Mg, Na, Sr Cd, Ni, Co, Pb, por lo que podría acumularse en el suelo y en plantas por períodos largos de tiempo, a veces años (Jayasumana et al., 2014).

La biodisponibilidad de estos minerales entonces estaría afectada no solo en plantas (objetivo/no objetivo), sino en personas y otros animales que dependen de ellos. Bovinos alimentados con granos provenientes de especies resistentes a glifosato (OGM-RR), mostraron una disminución severa de Mn y Co sérico (Kruger et al., 2013) y el agravante de la disminución es que afectaría cofactores enzimáticos como el caso de la enzima Mn dismutasa superóxido que protege la mitocondria de daño oxidativo y los daños mitocondriales están implicados en varias enfermedades (Samsel et al., 2015, Myers et al., 2016).

Basado en evidencia experimental y clínica, el glifosato puede causar toxicidad renal y hepática (Wunnapuk et al., 2014; Mohamed et al., 2016; Mensage et al., 2015). Una de las hipótesis para el daño renal es que por su estructura quelante es capaz de formar complejos estables con componentes del agua dura y metales nefrotóxicos como el arsénico y el cadmio (sobre todo de fertilizantes y pesticidas) que al llegar al riñón se disocian del glifosato (por acción del amonio y un pH ácido). Ambos componentes (glifosato y metales) llevan a estrés oxidativo, estrés

nitrosativo, apoptosis y necrosis de las células renales (Coutinho et al. 2005; Jayassumana et al., 2014).

3. Caracterización de los efectos

3.1. Toxicidad

3.1.1.Toxicidad aguda

Un plaguicida es considerado tóxico si produce un efecto adverso en un organismo, su descendencia o un ecosistema (OECD, 2012). La toxicidad aguda es la capacidad del plaguicida de producir un daño agudo a la salud a través de una o múltiples exposiciones, en un período de tiempo relativamente corto (OMS 1978).

Los datos de toxicidad aguda que se utilizan comúnmente para la clasificación de los plaguicidas, con respecto al glifosato se resumen en el Cuadro 1. Debe contemplarse que estos datos responden a estudios de laboratorio con roedores presentados en evaluaciones premercado y no evalúan la toxicidad en situación real de trabajadores expuestos, ni tampoco su toxicidad crónica (Rodríguez, 2018);

Cuadro 1. Datos de toxicidad aguda del glifosato

Tipo de estudio	valor	fuente
Toxicidad oral	LD_{50} > 5600 mg/kg	JMPR FAO/OMS, 2016
	LD_{50} = 500-5000 mg/kg pc	EPA, 2014
Toxicidad dérmica	LD_{50} (ratas)> 2000 mg/kg pc; LD_{50} (conejos)> 5000 mg/kg pc	JMPR FAO/OMS, 2016
Toxicidad por inhalación	LD_{50} (ratas)> 5.48 mg/L	JMPR FAO/ OMS, 2016
Irritación ocular moderada	opacidad corneal irreversible	JMPR FAO/OMS, 2016
Propiedades citotóxicas y de daño al DNA	Dosis: 10-80 mg/l con exposición de 20 minutos	Koller et al, 2012

La intoxicación con formulaciones de glifosato plantea una situación compleja en la evaluación del paciente debido a que la sinergia de componentes favorece un amplio rango de manifestaciones clínicas que van desde irritación ocular, piel y garganta, hasta la muerte, no existiendo un antídoto específico (Bradberry et al., 2004).

A través de intoxicaciones agudas deliberadas con formulaciones de glifosato, se ha recopilado cada vez más información sobre la afectación de órganos. Los síntomas, después de una ingesta voluntaria de una formulación de glifosato, inician a los 30 minutos y en general a partir de 50 ml (Burger et al., 2004) ; la toxicidad es dosis-dependiente, observando que una

ingesta de 85 ml ó 120 ml de formulación concentrada de glifosato implicará toxicidad significativa en adultos (daño respiratorio, cardíaco y hepatorrenal) , existiendo una relación linear entre incremento de edad (> 40 años) y severidad de la intoxicación (Talbot et al., 1991, Bradberry et al. 2004;Chen et al. 2009; Stella et al., 2004).

Los síntomas más frecuentes son náusea con o sin vómito y dolor de garganta (Lee et al.,2000), fiebre (Menkes et al., 1991). En el sistema digestivo se pueden presentar efectos corrosivos gastrointestinales como hemorragia gastrointestinal (Stella et al. 2004), ileo paralítico (Nakae et al. 2015), disfunción renal y hepática (Talbot et al., 1991; Bradberry et al.,2004; Stella et al., 2004). Se observan arritmias ventriculares, edema agudo de pulmón, neumonitis, efectos centrales como convulsiones, sedación y coma (Roberts et al., 2010; Lee et al., 2013).

Los casos de intoxicación severa o con mortalidad a corto plazo (aguda) solo han sido observados en pacientes que han ingerido o se han inyectado formulaciones de glifosato-surfactante intravenosamente y no en las exposiciones accidentales por vía oral, inhalada, mucosa o dérmica (Stella et al. 2004).

Aunque no es frecuente su mención, se han descrito efectos tóxicos en pacientes que solo se expusieron por vía cutánea e inhalatoria, presentando síntomas digestivos lo que puede estar en concordancia con absorción sistémica del producto (Burger et al., 2004). Se reporta una mortalidad de 7% a 16% y hasta cifras tan altas como 26% debido, principalmente, a shock hipovolémico y fallo respiratorio y multiórgano, en países asiáticos donde la opción de agroquímicos en ingestas suicidas parece tener aceptación y fácil acceso (Stella et al. 2004, Chen et al., 2015).

3.1.2. Nefrotoxicidad

En la ingestión accidental o intencional de formulaciones de glifosato en humanos se ha evidenciado nefrotoxicidad que ha sido reproducida en modelos con roedores de laboratorio a través de biomarcadores de daño renal, dentro de los cuales el KIM-1 urinario fue el marcador más precoz de daño renal (Wunnapuk et al., 2014).

Una reciente revisión de 148 trabajos científicos sobre Enfermedad Renal de Origen Desconocido, realizado por Seneff y Orlando y publicado en el Journal ofEnvironmental and Analytical Toxicology 2018, focaliza la investigación sobre todo hacia los agroquímicos y dentro de estos los que contienen glifosato, con los siguientes hallazgos geo ocupacionales.

En el caso de El Salvador del 2005 al 2012 se han duplicado las hospitalizaciones, siendo la causa líder de mortalidad en adultos en estos centros. La enfermedad es más prevalente en las tierras bajas del Pacífico comparada con comunidades de zonas más elevadas (18% vs 1%). Los trabajadores de la caña son los más afectados, pero en los de la costa, es diez veces más frecuente presentar creatinina sérica elevada (marcador de enfermedad renal).

Según algunas opiniones de participantes del Segundo Taller Internacional de Investigación sobre Nefropatía Mesoamericana (2015: 77-80), el problema de exposición a formulaciones con glifosato podría ser uno de los componentes causales de la epidemia de Enfermedad Renal Crónica de origen desconocido en Mesoamérica no relacionada con diabetes o hipertensión y que tiene un evidente componente ocupacional en monocultivos permanentes (agroindustria) como el caso de personas trabajadoras de la caña de azúcar en la Costa Pacífica de Costa Rica y otros países de Centro América. También, se han observado incrementos en la frecuencia de enfermedad renal crónica en trabajadores hombres de algunas regiones (Sri Lanka) donde se combina un uso importante de formulaciones de glifosato con presencia de aguas duras y metales pesados nefrotóxicos (Myers et al, 2016; Jayassumana et al., 2014, Weaver et al., 2015, Comunicado prensa MS-CR 4-12-17).

3.1.3. Microbioma intestinal

El glifosato perjudica la ruta del shikimato, que sí está presente en las bacterias intestinales humanas, que juegan un importante y amplio rol en la fisiología y salud humana (Samsel et al., 2013).

La acción del glifosato como antimicrobiano puede alterar la microbiota intestinal en vertebrados, según la evidencia en ganadería y crianza de pollos, donde la toxicidad del glifosato sobre Enterococcus spp lleva a un desbalance microbiano intestinal, favoreciendo la sobrepoblación de especies tóxicas de Clostridium, tanto este último como cepas patogénicas de Salmonella se muestran resistentes a glifosato, mientras que las de microbios benéficos como Enterococcus, Bacillus y Lactobacillus son especialmente susceptibles (Samsel etal. 2013, Myers et al., 2016).

El ser humano depende de los aminoácidos triptofano, tirosina y fenilalanina producidos en la vía del shikimato. Estos nutrientes esenciales los adquirimos a través de las plantas y de la actividad de nuestra microbiota. Otras moléculas biológicamente activas, incluyendo serotonina, melatonina, epinefrina, dopamina, hormona tiroidea, folato, coenzima Q10, vitamina K y vitamina E, dependen de los metabolitos-precursores provenientes de la ruta del shikimato (Samsel et al., 2015).

3.1.4. Enzimas del citocromo P 450 (CYP450)

Las enzimas del CYP 450, son una familia de hemoproteínas muy antiguo y presente en todos los reinos biológicos. Su función catalítica se relaciona tanto con biotransformación de una cantidad casi ilimitada de xenobióticos (haciéndolos más hidrosolubles), como con la biosíntesis y el metabolismo de compuestos endógenos como colesterol, ácidos biliares, esteroides, vitaminas liposolubles (D3), ácidos grasos, regulación del ácido retinoico, entre otros (Walsh et al. 2000, Rodríguez et al., 2014).

El glifosato de origen alimentario o como contaminante del agua podría llegar en concentraciones apreciables, vía tubo digestivo y a través de la vena porta, al hígado y poder funcionar como disruptor de las diversas enzimas CYP que actúan principalmente en el hígado y participan de la síntesis y metabolismo del colesterol, de vitamina D3, detoxificación de xenobióticos y regulación del ácido retinoico (Samsel et al., 2013, 2015). También tendría capacidad de impedir la síntesis de hormonas esteroideas al inhibir la enzima aromatasa, familia de CYP 450 (Walsh et al. 2000).

3.1.5. Toxicología en mamíferos de laboratorio

Ratones expuestos a una dosis de glifosato intraperitoneal de 25 y 50 mg/kg de peso corporal mostraron signos de genotoxicidad que se midieron por incrementos en aberraciones cromosómicas y presencia de micronúcleo en ambas concentraciones, así mismo disminución significativa del índice mitótico, indicando con estos hallazgos que el glifosato es clastogénico y citotóxico para la médula ósea de estos mamíferos (Prasad et al., 2009).

Los surfactantes que son parte de las formulaciones de glifosato, han evidenciado un efecto sinérgico con el glifosato (Cox, 1995; Annett et al., 2014) que amplifica al menos tres veces la toxicidad del principio activo «glifosato» en roedores de experimentación (Dallegrave et al., 2003; Rondón et al 2012; Mesnage et al., 2014; Klátyik et al., 2017).

Experimentos en dieta de larga data en ratas expuestas a dosis de 0.1 ppb (0.0001mg/l) de una formulación de glifosato (Roundup®) equivalente a 0.05ppb de glifosato en agua potable mostraron efectos tóxicos en hígado y riñones (Mesnage et al., 2015). Como se mencionó, el estándar de glifosato para agua potable en EEUU es 0.7mg/l y concentraciones 14 mil veces más bajas que este estandar, causaron efectos tóxicos medibles en el experimento con roedores (Quarles,2016).

Un reciente estudio crónico, basado en técnicas novedosas (análisis multiómico in vivo), detectó tres veces más alteraciones bioquímicas clínicas y de los tejidos del hígado (reflejando hígado graso no- alcohólico con progresión a esteatosis hepática no-alcohólica) en ratas hembras que se expusieron durante dos años, vía agua de beber, a una fórmula de glifosato (Roundup®) con dosis de 50 ng/L (50 ppb) de glifosato correspondiendo a 4 ng/kg pc/día (4ppb) del principio activo glifosato ; las alteraciones iniciaron su aparición después del primer año (Mesnage et al., 2017). El estándar de glifosato en agua potable de EPA-EEUU es 700 ppb.

Un estudio caso-control por dos años, evaluó ratas alimentadas con maíz genéticamente modificado tratado con una formulación de glifosato y brindó agua de bebida con 0.1 ppb de glifosato, dando por resultado afectaciones relevantes en machos: de riñón, hígado y tracto hepatodigestivo y en hembras : de glándula Pituitaria y desarrollo de tumores en glándulas mamarias (Seralini et al., 2014).

El glifosato solo o en combinación con dimetoate o zineb, produce estrés oxidativo en hígado y cerebro, afectando la sobrevivencia de células de estos órganos en ratas, lo que fortalece la preocupación de que los pesticidas son el principal factor ambiental asociado con la etiología de desórdenes neurodegenerativos humanos como la enfermedad de Parkinson (Astiz et al., 2009 ; Baier et al.,2017)

EPA-EEUU menciona en su análisis del glifosato, que la incidencia de tumores no se incrementó en roedores a dosis menores de 500 mg/kg pc/día y la genotoxicidad solo se observó a la dosis alta de 5000 mg/kg pc/día y estos datos comparados con la exposición humana máxima, que corresponde a la ocupacional de 7 mg/kg pc/día, no representa riesgo para la salud humana (EPA, 2016), sin embargo estudios independientes sugieren que dosis muy por debajo de los estándares de seguridad evidencian riesgo para la salud con las exposiciones consideradas seguras.

En general las agencias que evalúan el riesgo toman como referencia los estudios realizados por las empresas que comercializan el producto que comúnmente realizan estudios en roedores por un tiempo de 3 meses, plazo considerado breve para evaluar adecuadamente el lento desarrollo de enfermedades crónicas que idealmente ameritan estudios por 2 años en roedores.

3.1.6.Estudios de laboratorio en líneas celulares humanas

Líneas celulares epiteliales derivadas de boca y garganta fueron expuestas a glifosato y a una formulación de glifosato (Roundup®): la formulación de glifosato indujo efectos citotóxicos agudos en concentraciones > de 40 mg/l después de 20 minutos, debido a daño de membrana y

deterioro de las funciones mitocondriales ; con glifosato, hubo un incremento de la secreción de deshidrogenasa láctica indicativa de daño de membrana a una concentración > 80 mg/l. Tanto el glifosato solo, como la formulación produjeron rupturas de cadenas de ADN a dosis > 20 mg/l. La aparición de marcadores de genotoxicidad fue elevada después de 20 minutos de exposición a 10-20 mg/l de los compuestos, encontrándose que la formulación de glifosato es más nociva que el principio activo en todas las exposiciones ; en comparaciones con otros estudios de células sanguíneas y de órganos internos, se observa que las células epiteliales son más susceptibles a las propiedades de citotoxicidad y daño de ADN por el formulado o el principio activo de este herbicida ; dado que los efectos genotóxicos observados se presentan después de una corta exposición a concentraciones que corresponden a una dilución 450 veces más baja que la que se pulveriza en agricultura, estos hallazgos indican que la inhalación puede causar daño al ADN de individuos expuestos (Koller, et al. 2012).

Cuando el glifosato se combina con nitrato de la saliva, fertilizantes o agua de procesamiento, puede generar trazas de N-nitroso glifosato, que es un carcinógeno sin nivel seguro de exposición (Cox et al.,1995; Dinham et al.,1999, FAO Specification 284, 2016).

En otros estudios de laboratorio con líneas celulares humanas, dosis de formulaciones de glifosato más bajas que las utilizadas en la agricultura y consideradas inocuas para el ser humano, resultan disruptores endócrinos iniciando en 0.5ppm, citotóxicas desde 10 ppm, daños (LC50) en el DNA desde 5ppm (Gasnier et al., 2009; Benachor et al., 2009; Myers et al, 2016), citotóxico a través de alteraciones de la enzima succinato deshidrogenasa (que participa en ciclo de Krebs y en la cadena de transporte de electrones en la mitocondria) y además tóxico para células mononucleares de la sangre (Martínez et al.,2007). Así mismo citotoxicidad y muerte en líneas celulares embrionarias de riñón humano donde se observa,entre otras cosas, pérdida de adherencia entre las células (Defarge et al., 2018) y aumento en la expresión de líneas celulares relacionadas con cáncer de mama después de exposiciones breves y bajas de formulaciones glifosato (Székás et al., 2017). Gasnier et al (2009), demostraron por primera vez, el daño en el ADN de una línea celular humana de hepatocitos a 120 nM de glifosato, cifra considerada como nivel de residuo.

La integridad de la deshidrogenasa mitocondrial refleja la respiración celular mitocondrial y su alteración evalúa la toxicidad, por otro lado la actividad de la aromatasa evalúa la disrupción endócrina: en líneas celulares humanas, ambas enzimas se inhiben en presencia de las formulaciones de glifosato a una concentración menor que la empleada comercialmente (Defarge et al., 2018). Se ha evidenciado en este tipo de estudios, inhibición de la respiración mitocondrial (Székács et al., 2014), apoptosis (Zerin et al., 2017) y daño del ADN (Navarro et al., 2014; Zhao et al., 2015).

Experimentos dan cuenta que el ácido aminometilfosfónico (AMPA) es tóxico para las células humanas (Benachor et al., 2009).En estudios donde se compara el AMPA con el glifosato, se ha evidenciado que es igualmente tóxica en organismos no objetivo como algas verdes, igualmente tóxica en aves, igualmente tóxica para mamíferos terrestres (ratas), levemente más tóxica en invertebrados acuáticos y sustancialmente menos tóxica en peces, relativamente tóxica en hongos ; tiene efecto clastogénico (mutagénico) en linfocitos humanos, demostrando genotoxicidad usando «ensayo de cometa» (Battaglin et al., 2014).

3.1.7.Toxicología reproductiva en humanos

Se ha reportado que hijos de trabajadores de campo que utilizan formulaciones de glifosato, pueden presentar trastorno del desarrollo (Garry et al., 2002), que por experimentos en modelos de invertebrados se piensa que intervienen varios mecanismos enzimáticos y de señalización en etapas tempranas del embarazo (Marc et al., 2002).

La investigación in vitro de Richard et al., 2005, con líneas celulares de placenta humana, evidenciaron la toxicidad con concentraciones menores que las utilizadas en agricultura y este efecto se incrementa con la concentración, con el tiempo y con la presencia de adyuvantes de la formulación Roundup®, este último resultando siempre más tóxico que su ingrediente activo (glifosato): la formulación de glifosato alteró la actividad de la enzima aromatasa y los niveles de ARN mensajero e interactuó con el sitio activo de esta enzima purificada, encontrándose que los efectos del glifosato son facilitados por la formulación Roundup® en los microsomas de la célula. La aromatasa es una enzima citocromo P450, crucial para la síntesis de hormonas esteroideas sexuales como el estrógeno, responsable de la conversión irreversible de andrógenos a estrógenos; la prueba se realizó durante 18, 24 y 48 hrs y luego de 18 hrs se obtuvo una clara inhibición de aromatasa in vitro con una concentración media inhibitoria (IC50) de 0.04% de Roundup® (Richard et al., 2005).

Exposiciones in útero, tanto a Roundup® como a glifosato, han sido asociadas con defectos de nacimiento y pérdidas fetales en pollos, sapos y mamíferos, encontraron riesgos de toxicidad fetal como corazones dilatados y anormalidades viscerales en ratas y pérdida post implantación con muertes embriónicas tardías en conejos a dosis de 20 mg/kg pc/ día (Paganelli et al., 2010, Antoniou et al., 2012). Otros estudios toxicológicos en conejas embarazadas mostraron un NOAEL de 50 mg/kg pc/día: concentraciones mayores provocan dificultad para ganar peso y aborto temprano (EFSA, 2016).

Un estudio con anfibios que se expusieron por dos días a 3.07 mg/l de glifosato, reveló 10% de mortalidad, pero el 55% de malformaciones (Lajimanovich et al., 2003).

Un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas han sido reportadas en cerdos jóvenes alimentados con granos conteniendo soya genéticamente modificada, cuyo cultivo tolera grandes cantidades de formulaciones de glifosato, conteniendo sus residuos (Kruger et al., 2014).

El efecto directo del herbicida en los mecanismos tempranos de morfogénesis en embriones de vertebrados, abre una preocupación en el sentido de que este herbicida puede ser al menos un factor contribuyente en los defectos neurales y malformaciones craneofaciales observados en poblaciones humanas que habitan en la proximidad de cultivos extensivos tolerantes al glifosato y que sufren exposición cuando cursan embarazos de entre 2 y 8 semanas (Paganelli et al., 2010 ; Myers et al., 2016).

Malformaciones se encontraron en un estudio toxicológico con ratas con 6-15 días después de la fertilización, que se expusieron a 500,740 y 1000 mg/kg de una formulación de glifosato (Roundup®), presentando malformaciones esqueléticas que se incrementaron con la dosis, concluyendo dosis que no resultaban tóxicas para la madre, causaban daño a los fetos de estos mamíferos (Dallegrave et al., 2003).

Experimentos ex vivo de la placenta de término, muestran la posibilidad de que se pueda transferir al feto un 15% del glifosato contenido en la circulación materna (Mose et al., 2008).

Un estudio in vitro que expuso células frescas de testículo de rata madura a glifosato y un formulado (Roundup®) en concentraciones de 1 hasta 10000 ppm, mostró que de 1 a 48 hrs de exposición al formulado (al 0.05%) produjo daño de las células de Leyden, entre 24-48 hrs, esta formulación también resultó tóxica en otras células principalmente por necrosis, en contraste con el glifosato aislado que es tóxico (desde 0.005%) esencialmente en células de Sertoli, produciendo degradación de su membrana. A mayores dosis induce apoptosis en cultivos de células germinales ; a una menor y no tóxica concentración del formulado y de glifosato (1ppm) la principal disrupción endócrina es una disminución de la testosterona en un 35%: este herbicida tiene un impacto endócrino a dosis bajas , pero solo una contaminación elevada parece provocar una toxicidad testicular aguda en la rata, lo que no anticipa los resultados de una exposición crónica, que ha sido insuficientemente evaluada (Clair et al., 2012).

Un estudio cohorte prospectivo en humanos realizado en Indiana, EEUU diseñado específicamente para medir exposición prenatal a glifosato (71 mujeres), encontró glifosato

cuantificable en 90% de las embarazadas, cuyas concentraciones mayores no fueron relacionadas con agua potable, sino con mayor consumo de bebidas cafeinadas y residir en zona rural: los niveles más altos de glifosato en orina fueron asociados significativamente con embarazos más cortos, potenciando un riesgo para el desarrollo del feto ; la mínima y máxima concentración fue 0.5 ng/ml y 7.20 ng/ml respectivamente (Parvez et al., 2018).

Se realizó un análisis exploratorio en una población de agricultores de Ontario, Canadá, sobre el efecto de la exposición a pesticidas en el riesgo de aborto espontáneo ; un total de 2110 mujeres con 3936 embarazos, incluyendo 395 abortos espontáneos ; se examinaron subgrupos con abortos espontáneos de menos de 12 semanas y 12-19 semanas de gestación para prever una estimación indirecta de riesgo por la probable frecuencia de anormalidades cromosómicas como causa frecuente de abortos tempranos ; las mujeres incluidas tuvieron aproximadamente un 20% de exposición de pesticidas con relación a sus compañeros en un período 3 meses pre-concepción y el primer trimestre de embarazo ; como resultado se evidenció un riesgo mayor de aborto en exposiciones pre-concepción a pesticidas en mujeres mayores de 35 años y en este mismo rango de edad, una exposición pre y sobre todo post concepción a glifosato representó un riesgo tres veces mayor de aborto tardío que el que presenta una mujer de esa edad no expuesta (Arbucle et al., 2001).

En esta misma dirección Camacho et al, 2017, con base en una revisión de expedientes médicos, estudiaron las repercusiones de las campañas de aplicación aérea de glifosato en Colombia (5 años) en efectos causales de corto plazo en la salud, encontrando un incremento en las consultas y presentación de enfermedades dermatológicas, respiratorias y abortos.

3.1.8.Toxicocinética

Los estudios toxicocinéticos en roedores de laboratorio muestran una absorción de 30% a 36% en el tubo digestivo y una escasa absorción por vía cutánea (2%). Una vez absorbido, se distribuye ampliamente en todo el organismo; 20% a 30% se excreta por la orina, 0.15% por el aire expirado y el 70-80% restante por las heces. Su metabolismo es escaso y aproximadamente el 97% de la dosis oral se elimina como glifosato inalterado (Brewster et al., 1991 Williams et al., 2000, Burger, 2004, Niemann et al., 2015). La distribución en el organismo en orden ascendente a descendente es riñón > bazo > tejido adiposo > hígado: el mismo orden en el que se produce el almacenamiento es en el que se puede esperar afectaciones a la salud (Rodríguez, 2018).

3.2. Comunicación de la OMS sobre glifosato

Evidencias en estudios epidemiológicos sobre daño en los cromosomas en "pueblos fumigados", a raíz del programa de erradicación de cultivos ilegales del Plan Colombia 2000- 2007 por medio

de pulverización aérea con formulaciones de glifosato (Bolognesi et al,2009, Paz-y-Miño et al.,2011), el aumento de incidencia de linfoma no Hodgkin relacionado con exposiciones en EEUU, Canadá y Suiza (IARC, Mon 112, 2015), el potencial de daño a la salud manifiesto en los estudios de pacientes con intoxicaciones agudas alrededor del mundo (Talbot et al., 1991; Chen et al, 2009) e investigaciones en líneas celulares y roedores de laboratorio (Richard et al.2005, Gasnier et al.,2009) entre otras, han acrecentado los datos y la preocupación sobre la probable relación entre algunas enfermedades graves de inicio insidioso como el cáncer (pero no exclusivamente) y la exposición al herbicida glifosato (Samsel et al.,2013 ; Mesnage et al., 2016 ; Portier et al., 2016 ; Avila-Vazquez et al., 2017).

La consideración de años de estudios científicos publicados, revisados por pares, sobre el glifosato y sus formulaciones, llevaron a la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC por sus siglas en inglés), órgano de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a identificar el glifosato como "probablemente cancerígeno": se evidenció impacto tumoral en roedores, en meta análisis y estudios epidemiológicos se asoció con aumento de incidencia del linfoma no Hodgkin (LNH) en humanos, exponiendo asimismo su capacidad de promover daño cromosómico y de ADN en células humanas (IARC, Monografía 112,2015).

El Programa de Monografías de la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) identifica químicos, drogas, mixturas, exposiciones ocupacionales, estilos de vida, hábitos personales y agentes físicos y biológicos que causan cáncer en humanos (Portier et al., 2017). Grupos de trabajo de científicos expertos a nivel internacional detectan, examinan y preparan revisiones críticas, evaluando evidencia relevante y disponible de cada sustancia a través de un proceso transparente y riguroso: decide sobre el nivel de evidencia científica que apoya el potencial de una sustancia para causar o no cáncer en un amplio rango de exposiciones humanas (IARC, Mon 112).

Estas comunicaciones de alto nivel, constituyen una referencia mundial en materia de cáncer, que se ponen al servicio para decisiones informadas de los Estados, con el objeto de reducir la exposición humana a carcinogénicos en los lugares de trabajo y en el ambiente (IARC,Mon 112).

En la evaluación de la IARC sobre el glifosato y sus formulaciones se concluyó que:

1. Existe evidencia fuerte para dos mecanismos carcinogénicos: genotoxicidad y estrés oxidativo
2. Existe evidencia limitada en humanos para linfoma no Hodgkin (LNH) y
3. Hay evidencia suficiente de carcinogenicidad en animales de laboratorio (IARC,Monografía 112, Guyton et al, 2015, Clausing, 2017).

En el resumen de las conclusiones de la IARC en The Lancet Oncology del 20 de marzo del 2015 se lee: "*El glifosato y formulaciones de glifosato indujeron daño en el ADN y cromosomas en mamíferos y en células animales y humanas in vitro. Un estudio (Bolognesi et al., 2009) reportó incrementos de marcadores sanguíneos de daño cromosómico (micronúcleo) en residentes de varias comunidades después del rociado de formulaciones de glifosato. El glifosato, las formulaciones de glifosato y ácido aminometilfosfórico (AMPA) indujeron estrés oxidativo en roedores in vivo e in vitro*", explicado por el desacople de la fosforilación oxidativa en la mitocondria, que puede generar especies reactivas de oxígeno (Clausing, 2017).

Para el análisis sobre el peligro del glifosato, se contó con estudios disponibles de carcinogenicidad en animales de laboratorio realizados de conformidad con guías del programa "Development Cooperation Report 2012" (OECD-2012) para el particular. Se trata de 2 experimentos con ratas y 5 con ratones, en los que la administración de glifosato aumentó significativamente la incidencia de hemangiosarcoma, linfoma maligno, y tumores renales en ratones, y carcinoma pancreático, adenoma hepático y adenoma tiroideo de células C en ratas (Clausing, 2017). En cuanto a específicamente linfoma no Hodgkin (LNH), 3 de los 5 estudios sobre carcinogenicidad en 3 cepas diversas de ratones y de diferentes laboratorios exhiben un aumento significativo en linfoma maligno, dos de ellos con una clara relación dosis-respuesta (Clausing, 2017).

Además, se informa que: *"el glifosato se ha detectado en sangre y orina de trabajadores agrícolas, indicando absorción. Los microbios del suelo degradan el glifosato a AMPA. La detección de AMPA en sangre después de envenenamientos sugiere un metabolismo por bacterias intestinales en humanos*" (Blair et al. 2015).

En cuanto a estudios epidemiológicos, cuatro estudios caso-control dan evidencia de una asociación entre el glifosato y el riesgo de desarrollar linfoma no-Hodgkin (De Roos et al., 2003, Eriksson et al., 2008, Hardell et al., 2002, McDuffie et al., 2001, Orsi et al, 2009). Así mismo se menciona el estudio sobre la evaluación del daño en el ADN en la población ecuatoriana que laboraba en la frontera con Colombia expuesta al glifosato durante el Plan Colombia (2000-2007) de eliminación de cultivos ilegales por medio de fumigaciones (Paz-y-Miño et al., 2007).

Los mecanismos de genotoxicidad y estrés oxidativo se fundamentan en estudios en líneas celulares humanas in vitro, animales de experimentación, así como en un estudio de varias comunidades en donde se encontró daño cromosómico después de exposición a glifosato o sus formulaciones (IARC, Mon 112).

La identificación del peligro de una sustancia y su clasificación en función a su carcinogenicidad constituye el primer paso para que las autoridades sanitarias de los países puedan evaluar los riesgos de un agente, ya que «es una indicación importante de que un cierto nivel de

exposición, por ejemplo, a partir del tipo de tarea, del medio ambiente, de la alimentación, etc., podría resultar en un mayor riesgo de cáncer» (OPS, OMS, 2015).

La clasificación de la OMS del glifosato como un "probable cancerígeno humano" exige varias consideraciones; la primera, quizás, es que ahora las formulaciones de glifosato pertenecen al grupo de "plaguicidas altamente peligrosos", según las guías de FAO-OMS expuestas en el "Código internacional de conducta en el manejo de plaguicidas" (Roma, 2016).

En resumen, los criterios utilizados por la IARC para identificar el glifosato como "probablemente cancerígeno" se basan en la evidencia limitada en humanos sobre su relación con el linfoma no Hodgkin, pero suficiente evidencia en animales. Además de la evidencia mecanística de genotoxicidad y estrés oxidativo (IARC, Mon 112):

1. Estudios de caso-control en expuestos ocupacionales en los EEUU, Canadá y Suiza, resultaron con riesgo aumentado para Linfoma no Hodgkin (LNH), que persistió después del ajuste para otros plaguicidas. La cohorte del Agriculture Health Study (AHS) de EEUU no demostró un aumento significativo de riesgo para LNH.
2. En ratones machos, indujo una tendencia positiva en la incidencia de un tumor raro, el carcinoma de túbulos renales y de hemangiosarcoma. En ratas aumentó el adenoma de células de islotes pancreáticos en dos estudios. Una formulación de glifosato promovió tumores de piel en ratones.
3. Tanto el glifosato como las formulaciones de glifosato indujeron daño cromosómico y en el DNA en mamíferos, en humanos y en células animales in vitro.
4. Un estudio reportó aumento en los marcadores sanguíneos de daño cromosómico (micronúcleo) en población residente de varias comunidades luego del asperjado de formulaciones de glifosato.
5. Los test de mutagénesis bacteriana fueron negativos.
6. Tanto el glifosato, como las formulaciones de glifosato y el AMPA, indujeron estrés oxidativo en roedores y en estudios in vitro.

3.3. Efecto ambiental

3.3.1. Biodiversidad

Varias especies de artrópodos benéficos, como insectos, arañas, ácaros depredadores de plagas agrícolas y polinizadores resultan afectadas directamente por la exposición a glifosato e indirectamente por la pérdida de plantas, donde se refugian y alimentan (Ramírez et al., 2017). De la información ecotoxicológica disponible en la base de datos de plaguicidas de la Universidad de Herdfortshire (PPDB, 2017) se desprende que el glifosato genera preocupación

por su probada toxicidad para organismos acuáticos, así como en especial para las algas que son los representantes de los productores primarios dentro del ecosistema.

En la monografía publicada por el IARC se citan estudios que evidencian el efecto del glifosato sobre el metabolismo de animales de laboratorio (ratas, ratones, conejos, peces, caimanes, ranas, renacuajos, lombriz de tierra, insectos e incluso en plantas). Se tiene duda sobre si el efecto observado es por el ingrediente activo glifosato, su metabolito AMPA, o los coadyuvantes utilizados en estas formulaciones, o un efecto sinérgico entre ambos componentes. De cualquier forma, cabe señalar que como plaguicida el glifosato en ningún caso se aplica puro, sino en formulaciones con estos coadyuvantes.

La EFSA realizó la evaluación de riesgo ambiental para un gran número de usos agronómicos en Europa. En dicha evaluación se identificó un riesgo a largo plazo para los mamíferos herbívoros pequeños por el uso en huertos, y en todos los cultivos en pre-siembra (riesgo agudo y a largo plazo) y post-emergente (riesgo a largo plazo). Así también, por el uso en aplicaciones precosecha en cereales se identificó el riesgo a largo plazo para aves insectívoras (EFSA, 2015).

Un reciente estudio, publicado por la Academia Nacional de Ciencias de EE. UU., evidencia el daño al microbioma de las abejas (representativas de insectos polinizadores) por parte de las formulaciones de glifosato y menciona el aporte de este herbicida en la desaparición/afectación acelerada que han sufrido las colonias de abejas, esenciales en agricultura y apicultura (Motta et al., 2018).

3.3.2. Destino ambiental

En aguas superficiales, el glifosato no es fácilmente degradado por agua o luz solar (EPA, 1993a). Dentro de los contaminantes ambientales, los herbicidas con glifosato son los mayores contaminantes de ríos y aguas superficiales (Gasnier et al., 2009). La movilidad de las formulaciones de glifosato en el suelo está determinada por la composición de este, presentando una alta movilidad en suelos con bajo contenido de materia orgánica y arcillas (Piccolo et al, 1994). De la información de destino ambiental disponible en la base de datos de plaguicidas de la Universidad de Herdfortshire (PPDB, 2017) se desprende que el glifosato genera preocupación por su moderada persistencia en suelo y en sistemas acuáticos.

Al contrario de lo señalado por dichas fuentes bibliográficas, para el caso de Costa Rica no se reportan residuos de glifosato en las aguas superficiales o subterráneas. Esto se debe, probablemente, a que en Costa Rica no hay programas de monitoreo sistemático de calidad de agua enfocado a presencia de plaguicidas (Ruepert, 2010, Estado de la Nación) y los laboratorios oficiales o acreditados no cuentan con la tecnología más sensible para la determinación de residuos de glifosato.

4. CARACTERIZACIÓN DE LA EXPOSICIÓN

La principal fuente de exposición en humanos ocurre a través de la cadena alimentaria, aire, agua, tierra, flora y fauna, mientras que las intoxicaciones afectan más a los trabajadores de la agricultura y la industria (Ramírez, j. et al. 2001).

Para contextualizar los alcances que esta exposición al plaguicida glifosato puede tener, cabe citar el Informe de la Relatora Especial sobre el derecho a la alimentación del Consejo de Derechos Humanos de las Naciones Unidas quien indica: "Al hablar del derecho a una alimentación adecuada se entiende que el disfrute de este derecho no deberá dificultar el goce de otros derechos humanos. Por tanto, los argumentos que sugieren que los plaguicidas son necesarios para salvaguardar el derecho a la alimentación y la seguridad alimentaria chocan con el derecho a la salud, en vista de la infinidad de efectos negativos para la salud que se asocian con determinadas prácticas en el ámbito de los plaguicidas.

De hecho, en el artículo 12 del Pacto Internacional se prevé el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud y se obliga a los Estados a adoptar medidas para mejorar en todos los aspectos la higiene del trabajo y del medio ambiente. En su observación general núm. 14 (2000), sobre el derecho al disfrute del más alto nivel posible de salud, el Comité defiende la idea de que este derecho se extiende a los principales factores determinantes de la salud, como alimentos sanos, agua potable, condiciones sanas y seguras en el trabajo y un medio ambiente saludable. También señala que la obligación de mejorar la higiene ambiental e industrial implica básicamente el derecho a un lugar de trabajo saludable, que incluya la prevención y reducción de la exposición a sustancias nocivas, y la reducción al mínimo de las causas de los peligros para la salud inherentes al lugar de trabajo.

En lo que respecta a la exposición a plaguicidas, el derecho de los derechos humanos destaca la obligación de los Estados de asegurar que las personas vivan y trabajen en entornos seguros y saludables y tengan acceso a agua y alimentos limpios y seguros. Por consiguiente, la exposición a plaguicidas ya sea en el trabajo, como persona circunstante o como consecuencia de residuos encontrados en el agua o los alimentos, vulneraría el derecho de una persona al disfrute del más alto nivel posible de salud." (A/HRC/3448, 24/01/2017). El énfasis no consta en el texto original.

4.1. Tipos de exposición

4.1.1. Exposición dietaria

La presencia más relevante del glifosato en la cadena alimentaria procede de alimentos

genéticamente modificados (OGM) tolerantes a altos niveles de este herbicida (Gasnier et al., 2009; Stephenson et al., 2016; Parvez et al., 2018) y de los que no siendo OGM, han sido sometidos al uso de glifosato pre-cosecha como desecante-madurante (Smith, 2016).

4.1.2. Exposición por contacto o deriva

En Costa Rica, de acuerdo con la normativa vigente (Ley 7664 y sus reglamentos conexos), el registro de plaguicidas de uso agrícola está a cargo del Servicio Fitosanitario del Estado (SFE). Los usos no agrícolas están bajo la responsabilidad del registro del Ministerio de Salud (Ley 5395, art. 244; RTCA 65.03.44:07 Reglamento Técnico Centroamericano para el registro de los plaguicidas de uso doméstico y de uso profesional; 30043 S Reglamento para el Registro de Plaguicidas de Uso Doméstico e Industrial y Fertilizantes de Uso Doméstico).

En el transcurso de este estudio se ha detectado que el SFE al parecer ha estado autorizando en sus registros el uso no agrícola del glifosato, incluyendo en el panfleto de al menos 23 productos recomendaciones de uso en canales de riego, borde de caminos y orillas, mantenimiento de caminos, orillas de carreteras, aeropuertos, asequias, rondas cortafuegos, terrenos sin cultivos y zonas no agrícolas o no cultivadas (e. g. registros # 1836, 3729,4039, 4176). Este hallazgo refleja una evidente invasión de competencias por parte del SFE, con el agravante de que en dichos registros no se ha realizado la evaluación de riesgos para la salud por este uso.

De esta forma, se observa que el glifosato se ha utilizado libremente en parques, orillas de camino, cementerios, charrales, aceras de ciudades, etc. Así mismo la aplicación tanto terrestre como aérea que está autorizada por parte del SFE pone en riesgo a transeúntes y pobladores de cercanías de cultivos que utilizan formulaciones de glifosato.

4.1.3. Exposición laboral

A continuación, se hace una descripción teórica de la población y las formas de exposición con formulaciones de glifosato, así como de las cantidades de uso de los productos que contienen este plaguicida. Con esto se permite hacer una aproximación del grado de exposición al glifosato presente en Costa Rica, a partir de su uso en la agricultura y de la evidencia científica recopilada a nivel internacional.

4.2. Formas de exposición en usuarios de plaguicidas

La EPA de EE. UU. encontró que el mayor potencial de exposición ocupacional de formulaciones de glifosato, lo tienen los trabajadores que preparan las mezclas y cargan el herbicida en los contenedores. Si no utilizan ningún equipo protector personal, se estima que el rango de exposición es de 0.03–7 mg/kg pc/d, partiendo de una aplicación máxima de 6 kg

de i. a. por hectárea; para los operadores (aplicadores) la exposición se estimó en un rango de 0.02-0.03 mg/kg pc por día (EPA, 2016).

Residuos de glifosato fueron evaluados como parte de un "*Estudio de exposición de familias agricultoras*" en EE. UU. En usuarios de formulaciones de glifosato y su familia: se monitorizó la presencia del herbicida en la orina de 48 agricultores, sus esposas y 79 niños (de 4-18 años) el día antes, el día de aplicación y durante 3 días posteriores a la aplicación del herbicida.

El 60% de agricultores tuvieron glifosato detectable el primer día de aplicación (27% en el 3er día) con una media geométrica de concentración de 3 ppm y el valor máximo de 233 ppb con la mayor dosis sistémica estimada de 4 µg/Kg.

Los trabajadores que no usaron guantes de hule durante la manipulación del herbicida (29%) tuvieron 5 veces más residuo de glifosato en la orina (10 ppb vs 2 ppb). De las esposas un 4% tuvieron glifosato detectable el día de la aplicación con un valor máximo de 3 ppm; de los niños, un 12% tuvieron glifosato detectable el día de la aplicación con un valor máximo de 29 ppm siendo que todos, menos uno, habían ayudado a su padre o estado presente en las diferentes fases de manipulación del herbicida. El contacto dérmico fue la principal ruta de contacto.

4.2.1. Exposición inhalatoria

Morshed et al (2011) realizaron un estudio en Malasia sobre residuo de glifosato atmosférico aerotransportado que evidencia que el glifosato está asociado más con partículas que con vapor en el aire y la concentración del herbicida en el aire de la zona de respiración del operador es alta durante la aplicación pulverizada. Se observó que durante y después de la aplicación, el glifosato puede ser aerotransportado, representando esto una potencial ruta de exposición para trabajadores y habitantes de zonas cercanas a la plantación (Morshed et al., 2011).

Durante la experiencia de operadores aplicando formulaciones, las más altas concentraciones del herbicida (42.96 µg/m3) se detectaron en muestras de aire en la zona de respiración del trabajador durante un período de aplicación de 25 minutos. Esta alta concentración en la medición durante la pulverización se debió al pequeño tamaño de las gotas producida por la bomba de aplicación que produce una niebla que se mantiene en el aire circundante debido a su menor velocidad terminal. Una proporción significativa de estas finas gotas son partículas que pueden inhalarse y significan un serio riesgo para la salud de los operadores que pulverizan el compuesto (Morshed et al., 2011). Las determinaciones de concentración de glifosato (con toma de muestra activa) en la atmósfera del terreno pulverizado fue de 0.10

μg/m^3 en las 0-4 hrs y 0.051 μg/m^3 en las 4-8 hrs después de la aplicación. En la toma pasiva de muestras, solo en la de gaza de algodón se detectó glifosato atmosférico: 2.49 ng/m^2 (0.249 μg) a las 0-4 hrs y 0.84 ng/m^2 (0.084 μg) a las 4-8 hrs después de la pulverización.

La absorción vía inhalatoria de este herbicida no volátil es posible cuando es pulverizado sin protección (Ye et al., 2013), siendo la toxicidad por esta vía 10 veces más alta que la reportada por vía oral (Cox, 1995) con LC_{50} mayor a 4.43 mg/l (Mahendrakar et al., 2014).

Cuando se usa el equipo de protección respiratoria no hay este tipo de exposición, pero como se observa en la fotografía de la figura 2 y se pudo constatar en las inspecciones realizadas por el Consejo de Salud Ocupacional y la Inspección de Trabajo, ambos del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social (MTSS-CSO), hay personas trabajadoras en Costa Rica que no utilizan equipo de protección personal durante las aplicaciones de plaguicidas.

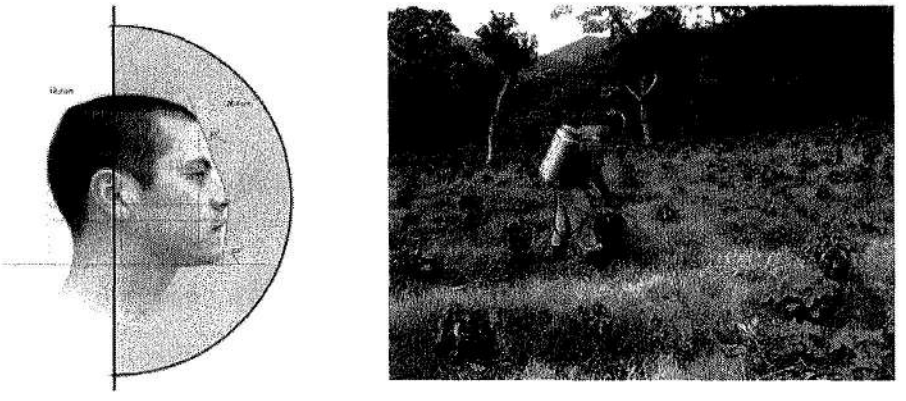

Figura 2. Zona de respiración del operador.

La **Zona de respiración** es el espacio alrededor de la cara del trabajador, del que éste toma el aire que respira. Es una semiesfera de 0,3 m de radio que se extiende por delante de la cara del trabajador, cuyo centro se localiza en el punto medio del segmento imaginario que une ambos oídos y cuya base está constituida por el plano que contiene dicho segmento, la parte más alta de la cabeza y la laringe.

4.2.2. Exposición dermal

La formulación de glifosato puede ponerse en contacto con la piel humana a través de la manufactura, distribución, aplicación y presencia residual en el ambiente (Wester et al., 1991).

La tasa de absorción dermal es diferente en cada parte del cuerpo; la tasa de absorción relativa de una parte del cuerpo se puede determinar por comparación de la tasa de absorción del antebrazo, que fue tomada como valor base igual a 1 (uno).

La frente y el cuero cabelludo absorben 4 veces más rápido los agroquímicos que el antebrazo; el canal auditivo casi 6 veces más. La región genital es la zona más sensible del cuerpo con una tasa de absorción cerca de 12 veces mayor (ver fig.3)

La absorción continuará mientras el plaguicida esté en contacto con la piel o los ojos; es fácil transferir los residuos de plaguicida de un lugar a otro, ej.: de mano a boca (Pacheco et al., 2017).

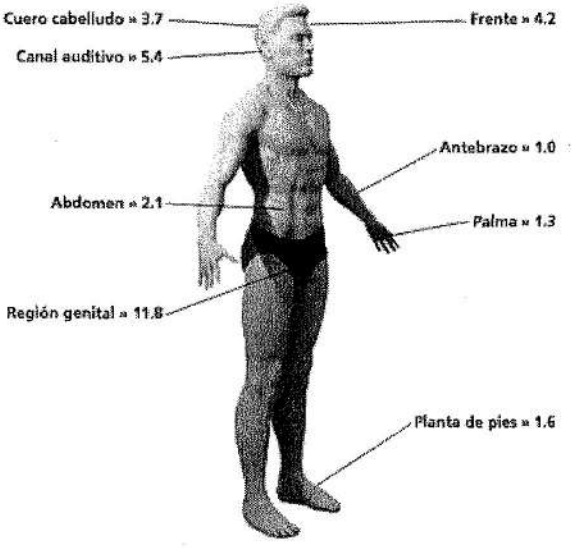

Figura 3. Tasa de absorción dermal de plaguicidas en diferentes partes del cuerpo. Fuente: Pacheco et al., 2017.

Se realizó un experimento simulando aplicaciones foliares con mochila manual de 20 litros de capacidad con un solo pico, para aclarar zonas de deposición del producto en el cuerpo del operador durante el tratamiento foliar; se sustituyó el producto fitosanitario por un colorante: los resultados mostraron la exposición de todo el cuerpo del operario. Si bien existió variación en la distribución de residuos: los mayores porcentajes de residuos estuvieron en cabeza, brazos y pies; los guantes reducen la exposición por las mano y antebrazos en un 90%, por lo que el uso de equipo de protección personal luce imprescindible (Pacheco et al., 2017,

fig. 4). La absorción a través de la piel es muy lenta, cerca del 2% del glifosato aplicado a la piel humana se absorberá en 24 horas, si no se lava.

Un estudio de dos casos control, realizados uno en Brasil y otro en Italia, mostraron que la exposición habitual a glifosato asociado a exposición solar ocupacional aumenta el riesgo para melanoma maligno, situación que se intensifica si se les asocia la exposición a los fungicidas mancozeb y/o maneb (Fortes et al., 2016).

TA	Parte del cuerpo		Parte anterior (%)		Parte posterior (%)	
4,2	CABEZA	Cabeza: frente / nuca	11,67	22,8	4,83	17,41
		Cabeza: mejilla derecha	4,46			
		Cabeza: mejilla izquierda	1,97			
		Boca	2,73			
		Cuello	1,97		12,58	
	TRONCO	lado derecho superior	2,68	13,39	8,12	16,68
		lado izquierdo superior	0,81		8,56	
		lado derecho inferior	4,15			
		lado izquierdo inferior	1,16			
2,1		Abdomen / glúteo derecho	4,03			
2,1		Abdomen / glúteo izquierdo	0,56			
	EXTREMIDADES SUPERIORES	Brazo derecho	4,13	36,47	13,68	47,69
1,0		Antebrazo derecho	6,21		10,17	
		Brazo izquierdo	4,28		12,14	
1,0		Antebrazo izquierdo	5,32		11,70	
1,3		Mano cara dorsal derecha	9,97			
1,3		Mano cara dorsal izquierda	6,56			
	EXTREMIDADES INFERIORES	Muslo derecho	2,94	27,34		18,22
		Muslo izquierdo	3,11			
		Pierna derecha	3,09		5,85	
		Pierna izquierda	3,49		2,49	
1,6		Pie cara dorsal / talón derecho	6,71		5,05	
1,6		Pie cara dorsal / talón izquierdo	8,00		4,83	

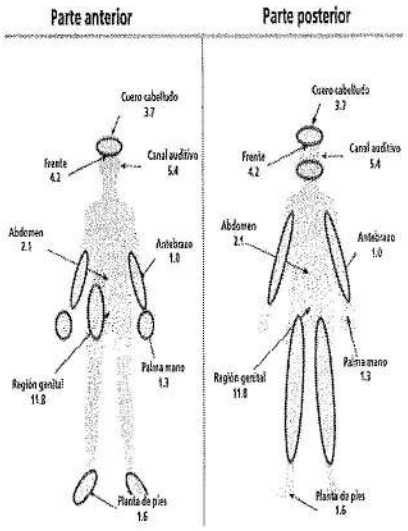

Figura 4. Porcentajes de residuos de colorante de las distintas partes del cuerpo del aplicador a partir de la simulación de un tratamiento foliar. (TA: Tasa de Absorción). Fuente: Pacheco et al., 2017

Teniendo formulados de glifosato en la ropa, el compuesto puede esparcirse en gran área de superficie de piel con potencial de absorción: de tela a piel.

Un complejo estudio in vivo en mono Macacus rhesus hembra, sobre absorción percutánea de una formulación de glifosato (Roundup®) a diferentes concentraciones colocadas en la superficie de piel del abdomen, fue consistente en una absorción de 0.8-2.2% de glifosato durante la exposición cutánea de 12 hrs. El resultado de otro estudio simultáneo in vitro, con

polvo de piel humana, dio una absorción del 2% después de 16 hrs de exposición; ambos con diferentes diluciones del herbicida (Wester et al., 1991).

Todos los estimados de exposiciones humanas están por debajo de 1 mg/kg pc/día. El consumo teórico máximo diario es de 0.14 mg/kg pc/día (EFSA, 2012). La exposición sistémica de los operadores se prevé entre 0.0034 (en tractor) y 0.226 mg/kg pc/día con pulverizadores manuales (Greim et al., 2015).

La exposición crónica del ciudadano común a cantidades variables de formulaciones de glifosato es extendida (Duke et al., 2009, Myers et al., 2016). En evaluaciones de EPA- EEUU (2016) de niños de 1-2 años (subpoblación más expuesta), representan una exposición combinada potencial de glifosato de 0.47 mg/kg pc/día; la exposición potencial máxima estimada para trabajadores ocupacionales es de 7 mg/kg pc/día y la exposición estimada para la población general es de 0.1 mg/kg pc/día. Dado que la exposición que mostró aumento en la incidencia tumoral en roedores fue de aproximadamente 1000 mg/kg pc/día, la EPA-EEUU concluye que esta cifra comparada con la exposición humana esperada, no representa peligro de carcinogenicidad para el humano; aunque Mesnage et al (2015) exponen que existe un cuerpo coherente de evidencia que indica que las formulaciones de glifosato podrían ser tóxicas por debajo de la regulación del «menor nivel en que se observan efectos adversos» para efectos tóxicos crónicos como efectos teratogénicos, tumurogénicos y toxicidad hepatorrenal.

Podemos decir que en general en muchos países, incluyendo el nuestro, los agroquímicos no son manipulados ni almacenados con estándares apropiados de seguridad: productos muy tóxicos son fácilmente accesibles mientras que la ropa protectora es generalmente muy cara para agricultores con recursos limitados o también imposibles de utilizar en ambientes húmedos y calientes (Vaagt, 2002, FAO).

En muchos países de ingresos bajos y medios, los agroquímicos comúnmente no son manipulados, utilizados, almacenados y desechados con estándares apropiados de seguridad: las normas en materia de seguridad y medio ambiente son menos estrictas y/o se aplican con menos rigor (iPES Food, 2016 y ONU, 2017).

Otros factores que incrementan el riesgo se presentan son: presión por sacar el trabajo rápido, falta de capacitación sobre los riesgos para la salud que supone la exposición o el hecho de que se informe en un lenguaje poco comprensible, frecuente rotación del trabajador, etiquetado insuficiente o ineficaz de envases, exacerbado por el analfabetismo relativo o completo que puede existir entre los jornaleros (ONU, 2017). Todo lo anterior, aunado al hecho de que la información disponible hasta no hace mucho tiempo indicaba la presunta inocuidad o baja toxicidad de este plaguicida.

4.3. Seguridad del trabajador

Las formas de exposición por inhalación y dermal se señalan como las principales vías de exposición de la población expuesta al glifosato en los trabajadores agrícolas, quienes se mantienen en contacto directo con los plaguicidas. Los trabajadores agrícolas se ven expuestos cotidianamente a plaguicidas tóxicos presentes en aerosoles o como consecuencia de la deriva de los plaguicidas o el contacto directo con suelos o cultivos tratados, de vertidos accidentales o de equipos personales de protección inadecuados o inexistentes. Aun tomando las precauciones recomendadas en materia de seguridad, quienes aplican los plaguicidas están sujetos a mayores niveles de exposición. Las familias de los trabajadores agrícolas también son vulnerables, puesto que estos llevan a casa residuos de plaguicida en la piel, la ropa y los zapatos (ONU, 2017).

El riesgo derivado de las exposiciones a formulaciones que contienen el ingrediente activo glifosato no puede ser eliminado, solo minimizado.

Para minimizar el riesgo de exposición de las personas trabajadoras que realizan labores de manejo y uso de plaguicidas en Costa Rica, se requiere la implementación y fiscalización de medidas de prevención y protección, contenidas en la legislación. Se constató que algunas de estas medidas no son implementadas en diferentes centros de trabajo (fig. 5 y 6).

Entre las medidas que se deben implementar, se encuentran:

1. Personas trabajadoras con recomendación médica que las califique como aptas para realizar labores de manejo y uso de plaguicidas, después de haberles realizado los exámenes de preexposición y exámenes periódicos anuales.
2. Capacitación anual de las personas trabajadoras en los siguientes temas:
    a. los riesgos asociados al uso y manejo de los plaguicidas,
    b. las medidas de prevención y protección que se implementan en el lugar de trabajo,
    c. atención de emergencias.
3. Uso del equipo de protección personal completo y en buen estado.
4. Uso correcto de técnicas de manipulación y aplicación.
5. Uso de equipo de aplicación registrado en el SFE-MAG.
6. Un carné que acredite a cada persona que ha recibido capacitación y entendimiento teórico y práctico de lo anterior con recertificación cada dos años.

Figura 5. Persona trabajadora aplicando plaguicidas sin equipo de protección personal (año 2013, Informes MTSS-CSO).

El Código Internacional de Conducta para la Gestión de Plaguicidas (FAO-OMS, 2014) indica que deberían evitarse los plaguicidas cuya manipulación y aplicación exijan el empleo de equipo de protección personal incómodo, costoso o difícil de conseguir, especialmente cuando los plaguicidas han de utilizarse en climas cálidos, por usuarios en pequeña escala y trabajadores agrícolas.

Figura 6. Persona trabajadora aplicando plaguicidas con equipo de aplicación artesanal y equipo de protección personal incompleto (año 2018, Inspección realizada MTSS).

4.4. Población que realiza labores de manejo y uso de plaguicidas

A nivel nacional esta población trabajadora no está debidamente identificada, estos trabajadores se reportan en el puesto de trabajo "peón agropecuario". Según los datos de la Encuesta Continua de Empleo, del INEC para el III trimestre 2018 el número de personas trabajadoras en la agricultura, ganadería y pesca es de 261.804 (http://www.inec.go.cr/encuestas/encuesta-continua-de-empleo).

Según la "Clasificación de las Ocupaciones de Costa Rica del año 2000" del Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), la aplicación de plaguicidas se clasifica en el Grupo Mayor 09 Ocupaciones no calificadas y en el Subgrupo secundario 9211 Peones agropecuarios (excepto recolectores de café). Las tareas que realizan los peones agropecuarios se describen en el "Manual de Ocupaciones de Costa Rica - 2000" del INEC y es la siguiente: *"se dedican principalmente a realizar faenas sencillas y rutinarias como las que exigen los cultivos agrícolas..., requieren la utilización de herramientas manuales y, a menudo, un esfuerzo físico considerable".*

Se identificaron centros de trabajo donde existen cuadrillas que se dedican exclusivamente a las labores de aplicación de plaguicidas, o se subcontratan empresas que brindan este servicio, pero lo más común es encontrar a peones agrícolas que realizan esta labor. Por esta razón se hace difícil, poder identificar la población trabajadora directamente expuesta a plaguicidas en el país.

Las personas trabajadoras pueden exponerse a los plaguicidas en diferentes actividades laborales:

- Fabricación, formulación, empaque y reempaque del plaguicida
- Transporte y almacenamiento
- Venta en agroservicios
- Aplicación con equipo manual o terrestre
- Aplicación aérea
- La realización de trabajos en zonas tratadas

4.5. Condiciones de uso de plaguicidas en Costa Rica

Según el informe de la Relatora Especial sobre el derecho a la alimentación de las Naciones Unidas, 2017, *"Se calcula que los plaguicidas son responsables de 200.000 muertes por intoxicación aguda al año, de las cuales el 99% se produce en países en desarrollo, donde las normas en materia de salud, seguridad y medio ambiente son menos estrictas y se aplican con menos rigor"*. (A/HRC/34/48)

En Costa Rica existen reglamentos en materia de salud ocupacional (salud y seguridad, medidas de prevención y protección), pero su implementación no se realiza en todos los centros de trabajo donde hay uso y manejo de plaguicidas. La fiscalización del cumplimiento de estos no es tan efectiva por parte de las Instituciones competentes.

En este apartado, se describen algunos incumplimientos que se identificaron en diferentes centros de trabajo, en visitas coordinadas, entre el Consejo de Salud Ocupacional y la Dirección Nacional de la Inspección del MTSS, en los años 2010 y 2013, haciendo énfasis en la siguiente normativa, en la cual se establecen medidas para garantizar la vida, la salud y la seguridad de las personas trabajadoras que realizan labores de manejo y uso de plaguicidas.

- Reglamento de salud ocupacional en el uso y manejo de agroquímicos. D.E. 33507-MTSS
- Reglamento disposiciones para personas expuestas a plaguicidas. D.E 18323-S-TSS

Además, en el artículo 66 de la Constitución Política y el artículo 282 del Código de Trabajo establecen que es obligación del patrono implementar las medidas de salud ocupacional en el lugar de trabajo, por su propia cuenta.

El D.E. 18323-S-TSS fue reformado en el año 2014, por el D.E. 38371-S-TSS, Reglamento disposiciones para personas ocupacionalmente expuestas a plaguicidas. En el Reglamento vigente se establece la obligatoriedad de que se le realicen a toda persona que efectué labores de manejo y uso de plaguicidas, lo siguiente:

- Recomendación médica en la cual quede claramente establecido que la persona trabajadora está en condiciones óptimas de salud, esta recomendación se da después del examen preexposición y el examen periódico anual.
- Examen médico preexposición
- Examen médico periódico anual
- Valor de colinesterasa eritrocitica y plasmática basal.
- Frecuencia de 4 u 8 semanas para medir los valores de colinesterasa eritrocitica y plasmática

Los siguientes incumplimientos a la normativa de salud ocupacional fueron encontrados en mayor número de veces, en las inspecciones realizadas por el MTSS-CSO, en los años 2010 y 2013.

Cuadro 2. Incumplimientos a la normativa de salud ocupacional encontrados en las inspecciones realizadas por el MTSS-CSO, en los años 2010 y 2013.

Fundamento jurídico	Es obligación del patrono, intermediario o quien lo represente:	Incumplimiento encontrado
Art. 3, 10 D.E. 18323-S-TSS	Que ninguna persona trabajadora realice actividades de uso y manejo de plaguicidas sin recomendación escrita de un médico, en la cual quede claramente establecido que la persona trabajadora está en condiciones óptimas de salud,(...).	• Las personas trabajadoras no tienen la recomendación médica que indique que está en condiciones para realizar labores de manejo y uso de plaguicidas, firmadas por un médico especialista en medicina del trabajo
Art. 7, 8 D.E. 18323-S-TSS	que se le realice examen médico preexposición y periódico anual, a las personas trabajadoras que realizan labores de manejo y uso de plaguicidas Que incluye pruebas de laboratorio y de gabinete: prueba de función hepática, función renal, hemograma completo, rayos x, colinesterasa preexposición y otros.	• Se encontraron personas trabajadoras, que no se les habían realizado el examen preexposición. • Se detectó que no se realizan todas las pruebas de laboratorio y de gabinete que exige el reglamento.
Art. 5 3) D.E. 33507-MTSS.	que los trabajadores sean capacitados previo al ingreso y, al menos una vez por año, en los siguientes temas: a. Las medidas de prevención y protección en el manejo y uso de los agroquímicos. b. Los riesgos a la salud asociados a los agroquímicos. c. Las medidas de primeros auxilios y emergencias.	• Las personas trabajadoras reciben charlas de inducción en los lugares de trabajo, no se da la capacitación como lo establece el reglamento. Por lo tanto desconocen el producto que utilizan, no conocen los posibles efectos a la salud y como pueden prevenir.
Art. 18 Inciso b) D.E No. 33507-MTSS	Que se respete la prohibición de aplicar plaguicidas de las diez (10) horas a las catorce (14) horas del día, utilizando bomba de espalda, spray boom o aspersores manuales y aquellos equipos	• En algunos centros de trabajo que fueron inspeccionados, la jornada de trabajo para la aplicación de plaguicidas era de 6 a.m. a 2:00 p.m. y la

Fundamento jurídico	Es obligación del patrono, intermediario o quien lo represente:	Incumplimiento encontrado
	mecánicos cuyas cabinas no estén herméticamente selladas, no se debe trabajar en forma continua más de cuatro (4) horas en la aplicación de plaguicidas.	justificación es "si el clima lo permite".
Art.5 Decreto 33507-MTSS y sus modificaciones	Que la persona trabajadora que realiza labores de manejo y uso de plaguicidas, use el equipo de protección personal básico: camisa de manga larga y pantalones largos con doble ruedo, guantes, botas impermeables (tipo bota de hule), sombrero de ala ancha o gorra con visera y cobertor en la nuca, delantal impermeable (para la mezcla del plaguicida), anteojos o escudo protector para la cara y un respirador con filtro adecuado para el agroquímico usado, de acuerdo a la peligrosidad del producto y las especificaciones de la etiqueta.	• Algunos trabajadores no utilizan el equipo de protección personal, aunque es obligación del patrono dar el equipo y hacer que los trabajadores lo usen. (ver fig. 5)

4.6. Intoxicaciones agudas

El Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS reporta entre los años 2013 y 2015 un total de 393 intoxicaciones por glifosato, estando durante este lapso dicha sustancia entre las primeras tres causantes de intoxicaciones por plaguicidas.

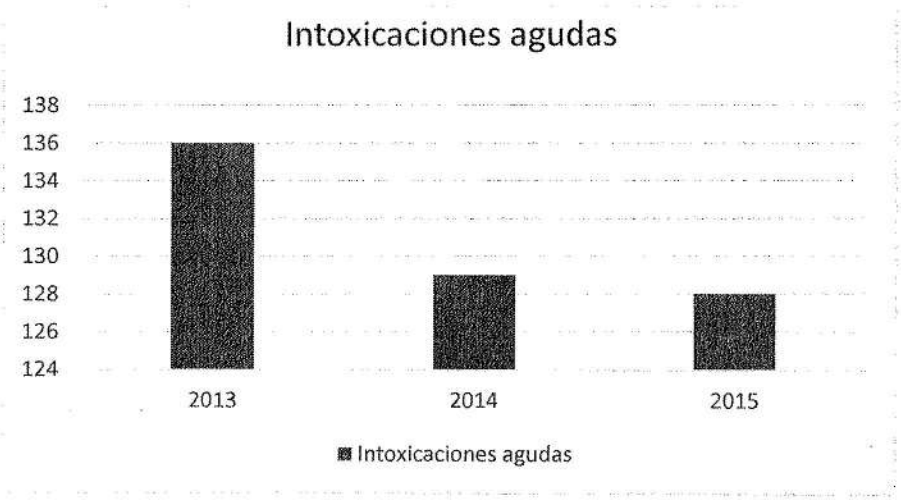

Figura 7. Intoxicaciones agudas por glifosato reportadas para los años entre 2013 y 2015. Fuente: Estadísticas Centro Nacional de Control de Intoxicaciones. CCSS

4.7. Cantidad probable de exposición

En Costa Rica se ha sustituido en mucho el trabajo mecánico y manual de la tierra por el uso cada vez más elevado de agroquímicos, utilizados sobre todo en cultivos anuales, perennes y en zonas no agrícolas. Esta práctica de mínima labranza ha colocado a nuestro país dentro de los primeros lugares en Centroamérica y el mundo en importación y uso de plaguicidas por habitante, por habitante rural, trabajador agrícola y superficie agropecuaria. La importación de formulaciones con glifosato inició en 1982 con 36 toneladas de ingrediente activo (T i.a.) para en el 2013 estar en 1761 T i.a. (Ramírez et al., 2017).

Los datos de importaciones y exportaciones de plaguicidas que reporta el Servicio Fitosanitario del Estado para el periodo entre el 2012 y el 2016 fueron analizados como "uso aparente" (importaciones menos exportaciones anuales). De acuerdo con el análisis global de estos datos, los herbicidas representan el 28.1% de los plaguicidas utilizados. Entre ellos, el glifosato es el herbicida de mayor uso, con el 27.2% de todos los herbicidas. En la Figura 8 se muestran los 18 herbicidas de mayor uso. Se observa que el dato de uso de glifosato alcanza más de 1.523.000 kg i.a./año, en promedio durante ese período.

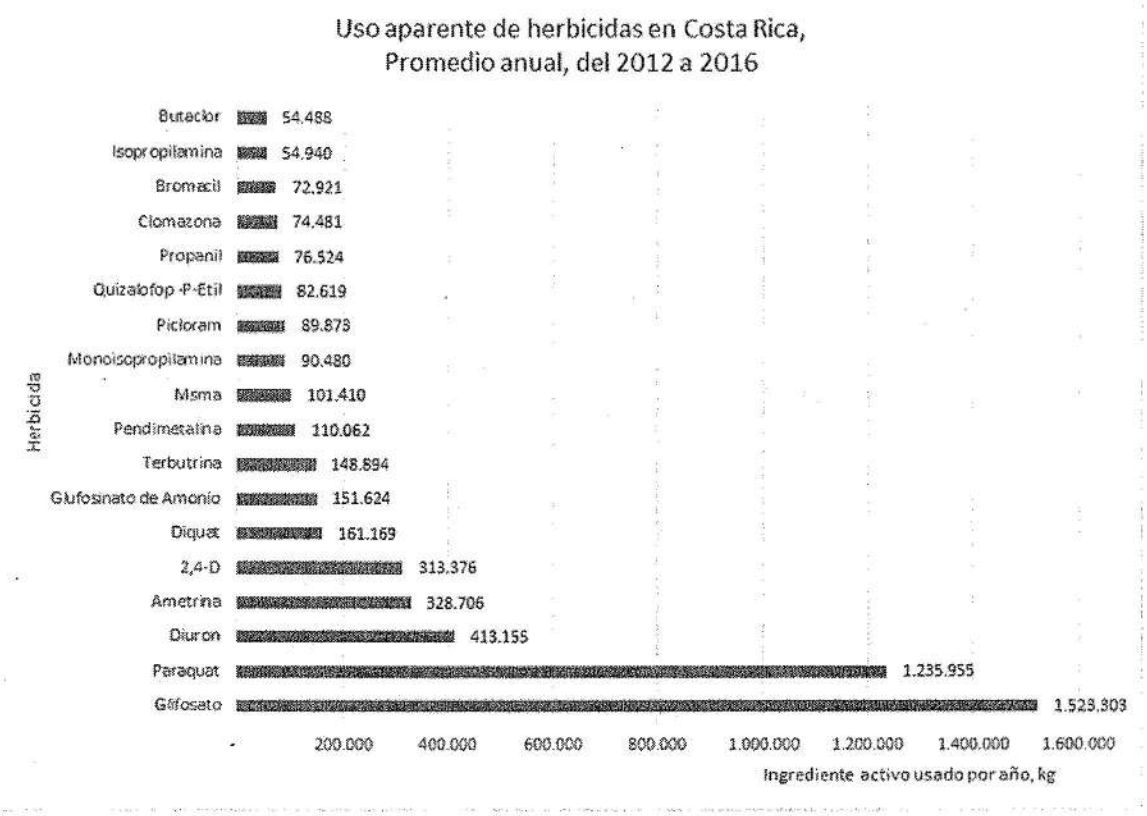

Figura 8. Uso aparente de herbicidas en Costa Rica, promedio anual del 2012 al 2016.

Fuente: Procesado por DIGECA/MINAE, con base en registros estadísticos del SFE/MAG.

Según consulta en la base de datos del Servicio Fitosanitario del Estado, en Costa Rica existen 79 productos comerciales para uso agrícola que cuentan con registro activo, los cuales fueron otorgados con fechas entre el año 1991 y el 2017. En Costa Rica las formulaciones de glifosato tienen uso autorizado en 32 cultivos agrícolas, además de pastos y plantaciones forestales. Tomando en cuenta la distribución espacial de los cultivos y las zonas no agrícolas donde se utiliza glifosato en Costa Rica, se puede decir que la mayoría del territorio nacional está expuesto a este herbicida. (Ramírez et al., 2017).

4.8. Uso aparente de glifosato y población expuesta.

De acuerdo con los datos de importaciones y exportaciones de plaguicidas, registrado por el SFE y suministrado a la Dirección de Gestión de Calidad Ambiental del MINAE, se calcula el uso aparente de glifosato en el país, el cual se refleja en el siguiente cuadro, para los años 2012 al 2016:

Cuadro 3. Uso aparente de glifosato en Costa Rica, en kg de ingrediente activo (i. a) por año.

AÑO

2.012	2.013	2.014	2.015	2.016
1.258.231	1.777.842	1.870.006	1.136.067	1.574.369

Por otra parte, la población total, rural y población ocupada en actividades agropecuarias, según las estadísticas publicadas por la Secretaría de Planificación del Sector Agropecuario (SEPSA) en su sitio web, se resume en el siguiente cuadro:

Cuadro 4. Costa Rica. Población y fuerza de trabajo, 2012-2016, número de personas

Concepto	2012	2013	2014	2015	2016
POBLACION					
Total	4,650,517	4,710,354	4,770,658	4,829,654	4,887,976
Rural	1,267,362	1,284,468	1,301,819	1,319,286	1,336,468
POBLACION OCUPADA (PO)					
Sector Agropecuario	203,816	200,067	229,902	252,801	243,197
Hombres	181,551	177,365	199,462	220,329	212,717
Mujeres	22,265	22,702	30,441	32,472	30,480

Fuente: SEPSA (http://www.infoagro.go.cr/BEA/BEA27/poblacion_empleo.html)

Al combinar los datos del uso aparente de plaguicidas (importaciones menos exportaciones por año) con los datos de población para los mismos años, se observa en el siguiente gráfico que los trabajadores y trabajadoras involucrados en actividades agropecuarias tienen una exposición anual al glifosato que oscila entre 4.49 y 8.89 kg i. a. per cápita, en el entendido que el plaguicida está autorizado solo para uso en actividades agropecuarias, por cuanto así lo indica la Ley 7664 en sus art. 2e, art 24 y art 25, que regula el registro de plaguicidas de uso agrícola.

Por otra parte, al calcular la exposición promedio que tendrían las y los habitantes rurales, incluyendo personas menores de edad, este valor oscila entre 0.86 y 1.44 kg i. a. por año para el mismo período de análisis.

Al ser estos datos promedios generales, es de esperar que algunos pobladores en algunas zonas del país tengan una exposición mayor, especialmente donde haya actividades agrícolas más intensivas en el uso de este plaguicida.

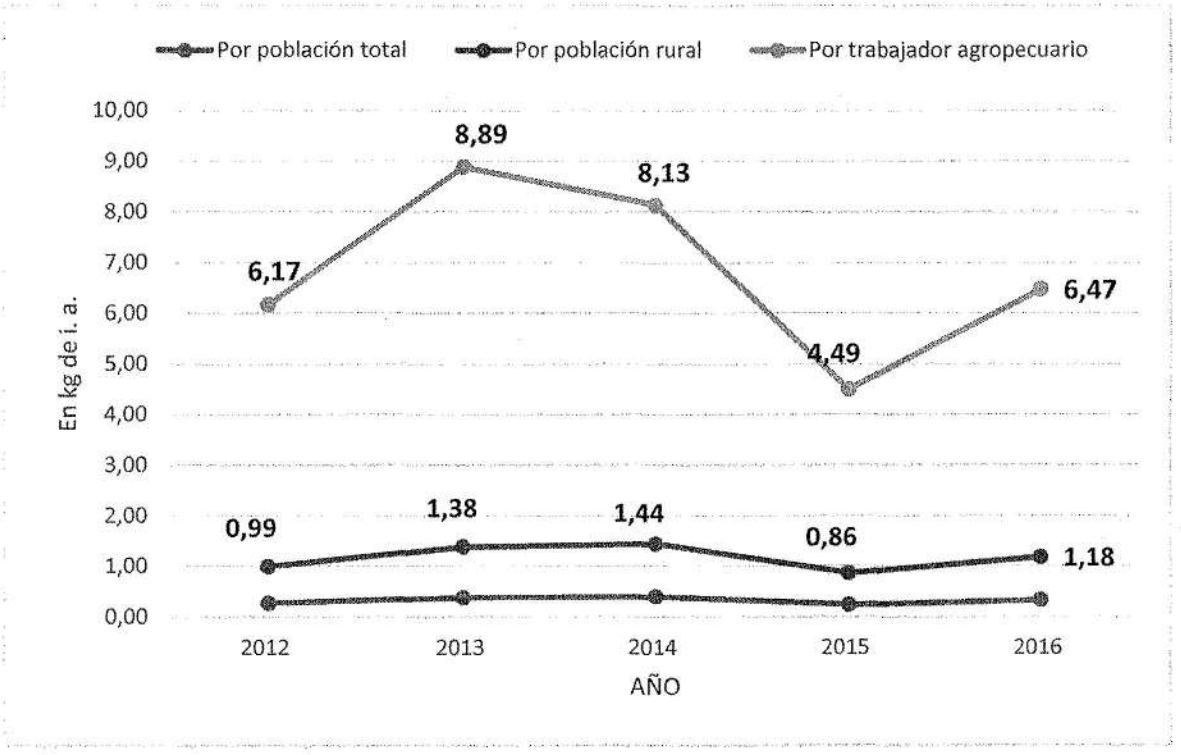

Figura 9. Uso per cápita de glifosato en Costa Rica, 2012-2016. Fuente: procesado por DIGECA/MINAE, con base en datos del SFE (importación y exportación de plaguicidas) y SEPSA (población total, rural y población ocupada en actividades agropecuarias).

Uso de glifosato por cultivo, área cultivada, consumo anual y porcentual. Costa Rica. Estimación para 2013 - 2015

Cultivo (N. común)	Uso (kgi.a./ha/año)	% del total de plaguicidas	% del total de herbicidas	Área (has)	Consumo (kg i.a./año)	% del total importado
Arroz	1,51	19,00	29,40	58 540	88 395	7,81
Banano	1,14	1,60	64,00	51 758	59 004	5,22
Café	0,72	17,10	48,90	84 133	60 576	5,36
Caña de azúcar	0,15	1,72	1,73	65 062	9 759	0,86
Chayote	0,59	9,60	69,00	480	283	0,03
Cítricos	2,68	51,10	77,50	19 596	52 517	4,64
Frijol	1,14	16,30	48,30	19 471	22 197	1,96
Maíz	0,23	7,90	10,60	15 769	3 627	0,32
Ornamentales	0,85	5,00	27,80	6 215	5 283	0,47
Palma africana	4,24	64,00	66,60	66 420	281 621	24,90
Palmito	2,74	92,40	92,40	4 618	12 653	1,12
Papa	0,12	0,30	13,80	3 747	1 162	0,04
Papaya	2,01	9,00	75,60	1 394	2 802	0,25
Pastos	0,04	12,90	17,40	1 044 910	41 796	3,70
Piña	0,34	0,75	3,93	37 660	12 804	1,13
Plátano	1,65	10,10	64,50	10 015	16 525	1,46
Repollo	0,63	4,50	37,50	820	517	0,05
Yuca	0,18	5,50	8,30	15 045	2 708	0,24
Zanahoria	0,83	5,20	7,00	1 140	946	0,08
Otras hortalizas y frutas*	0,09	0,01	23,10	15 037	1 353	0,12
Otros perennes**	0,80	18,60	64,00	15 213	12 170	1,08
Otros tubérculos***	0,18	18,30	26,00	7 176	1 292	0,11
Forestales	0,36	64,00	66,00	60 169	21 661	1,92
Zonas no agrícolas						37,12
Importación (kg i.a.)					**1 131 254**	**100,00**

Figura 10. Uso de Glifosato en Costa Rica 2013-2015. Fuente: Ramírez et al. 2017 con base en Bravo et al., 2007; Fournier et al., 2010; Bravo et al., 2012; Bravo y Herrera, 2014; Ramírez et al., 2014a; Ramírez et al., 2014b; Ramírez-Muñoz et al., 2014; Bravo et al., 2015; INEC, 2015; SFE, 2014.

Nota:

*cebolla, brócoli, coliflor, culantro, remolacha, chile, tomate, lechuga, melón, sandía.

**mango, cacao, aguacate, mora, rambután, coco, manzana y otros.

***ñame, tiquizque, ñampí, jengibre y otros.

Una ruta importante de exposición, tanto para los trabajadores agrícolas como para la población aledaña a las plantaciones es la aplicación del glifosato por vía aérea. Este tipo de aplicación supone un mayor porcentaje de producto que se dispersa por medio de deriva, lo cual incrementa la exposición por vía inhalatoria y por piel, pudiendo alcanzar los poblados aledaños a las plantaciones.

Hay 19 formulaciones registradas y autorizadas por el SFE-MAG (2018) para ser aplicados vía aérea, las cuales son en su mayoría para uso en caña de azúcar como madurante, aunque también está autorizado en arroz, cítricos, palma aceitera y banano.

Según los registros de las empresas que brindan el servicio de aviación agrícola, reportados a la Dirección General de Aviación Civil (De acuerdo con el art. 56 D.E. 31520 Nº 31520-MS-MAG-MINAE-MOPT-MGPSP), se estima que las aplicaciones de glifosato por vía aérea alcanzaron hasta al menos 8.898 ha en arroz en el año 2015 y 12.127 ha en el cultivo de caña de azúcar en el año 2017.

El uso antes de la recolecta, como desecante en la caña de azúcar y para acelerar el secado natural de los granos, incrementa residuos en los productos cosechados que van casi inmediatamente al mercado (Rondón et al., 2012, Vandenberg et al. 2017).

En conclusión, el uso aparente del ingrediente activo glifosato sumado con la variedad y cantidad de productos formulados, la diversidad de cultivos en que se utiliza y las formas de uso, permiten evidenciar que la población trabajadora en plantaciones agrícolas está constantemente expuesta a este plaguicida, y en muchos casos, probablemente, sin la protección adecuada.

Se requiere una consideración más acuciosa de la presencia de este residuo en la comida y el ambiente para disminuir la incertidumbre en la valoración de la exposición de los consumidores, ya que el glifosato está presente también en alimentos y derivados de plantas expuestas al herbicida (Samsel et al., 2013, Myers et al., 2016).

Cuadro 5. Aplicaciones aéreas de glifosato y sus mezclas en el cultivo de arroz y caña de azúcar, en hectáreas por año.

	CULTIVO Y AÑO				
	ARROZ			CAÑA DE AZUCAR	
PRODUCTO APLICADO	**2015**	**2016**	**2017**	**2015**	**2017**
GLIFOCOL			40		
GLIFOCOL-DOBLE FILO			40		
GLIFOCOL-DOBLE FILO-COSMO AGUA			13		
GLIFOCOL-ESPADA- PH FIX			60		
GLIFOCOL-MAGNUM			120		
GLIFOSATO			180		195
GLIFOSATO - INCREASE					171
GLIFOSATO - NUTRIPHITE					25
GLIFOSATO-MERLIN					
GLIFOSATO-NUTRIPHITE					90
GLIFOSATO-NUTRIPHITE-PROINCREASE					36
GLIFOSATO-PROINCREASE					537
PROWL-GLIFOCOL-MACHETE			35		
ROUDUP,DASH	705				
ROUND UP				265	6,634
ROUND UP - BORO					22
ROUND UP - DRY FOLIAR					2,383
ROUND UP - GALLO			20		
ROUND UP - MODDUS					200
ROUND UP - NUTRIPHITE					36
ROUND UP - PROINCREASE					312
ROUND UP - PRO-INCREASE					158
ROUND UP - WK					528
ROUND UP -WK-COSMO FLUX					398
ROUND UP-DRY FOLIAR			10		
ROUND UP-WK					402
ROUNDUE OPTIMUS			170		
Roundup	5,658	1,200			
Round-up		1,879			
Roundup, Exit	210				
Roundup, Magnum	200				
Roundup, Oxiflu	820				
ROUNDUP, COMMAND 48	-				
ROUNDUP, COMMAND,TRICHO PLUS	500				
ROUNDUP,DASH	805				
Total general	**8,898**	**3,079**	**688**	**265**	**12,127**

Fuente: procesado por DIGECA/MINAE, con base en reportes de la DGAC.

5. CARACTERIZACIÓN DE RIESGOS

En la caracterización del riesgo se compara la información resultante de la identificación del peligro y la exposición, generalmente de manera cuantitativa. Sin embargo, este trabajo tiene un enfoque cualitativo basado en la información sobre el peligro que representa el uso del glifosato para la salud humana, así como la descripción del uso agrícola de este plaguicida y las vías de exposición a la población que se dedica a trabajos agrícolas.

La Comisión Interinstitucional analizó dicha información y cataloga el glifosato como Producto Altamente Peligroso (PAP) considerando el criterio de la IARC, el criterio de identificación No. 8 de la FAO/OMS, de conformidad con lo acordado en la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Manejo de Plaguicidas (2008) y el Código Internacional de Conducta en el Manejo de Plaguicidas de la FAO/OMS (2016) en sus artículos 1.2, 3.6, 6.1.1 y 7.5 los cuales indican que la prohibición de importación, distribución, venta y compra de PAPs puede ser considerada si la valoración del riesgo, medidas de mitigación del riesgo, medidas de buenas prácticas de mercado son insuficientes para asegurar que el producto pueda ser manejado sin riesgo inaceptable para humanos y el ambiente.

De manera adicional, se consideraron los factores de riesgo presentes en la población costarricense asociados a la exposición al glifosato, así como los criterios internacionales y las alternativas para el sector agrícola. Ante todo, esto, prevalece el principio precautorio para la protección de la salud pública y el ambiente, en cumplimiento con lo establecido en el artículo 50 de la Constitución Política de Costa Rica de garantizar, defender y preservar el derecho a un ambiente sano y ecológicamente equilibrado.

5.1. Factores de riesgo en Costa Rica

La relatora especial de la FAO ha remarcado que la utilización excesiva de pesticidas, según el esquema de agricultura intensiva y extensiva hacia monocultivos, puede tener impactos muy peligrosos para la salud humana y la seguridad alimentaria, lo que se exacerba en un contexto de cambio climático y vulnerabilidad social (Elver, 2016, FAO).

Por su parte, los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) establecen con claridad la ruta a seguir para mejorar la salud humana y la protección del ambiente, en relación con el uso de sustancias químicas peligrosas:

*"**Objetivo 3.9** Para 2030, reducir sustancialmente el número de muertes y enfermedades producidas por productos químicos peligrosos y la contaminación del aire, el agua y el suelo."*

*"**Objetivo 12.4** De aquí a 2020, lograr la gestión ecológicamente racional de los productos químicos y de todos los desechos a lo largo de su ciclo de vida, de conformidad con los marcos internacionales convenidos, y reducir significativamente su liberación a la atmósfera, el agua y el suelo a fin de minimizar sus efectos adversos en la salud humana y el medio ambiente."*

Los plaguicidas son sustancias químicas deliberadamente tóxicas, creadas para interferir algún sistema biológico en particular y carecen de selectividad real; afectan simultáneamente tanto a la especie blanco como a otras categorías de seres vivos, dentro de estos al ser humano (Ramírez, F et al., 2001).

Como es conocido, nuestro país ha dado un giro debido a la morbi- mortalidad, de enfermedades infecciosas a enfermedades no transmisibles, crónicas. La mayoría de estas enfermedades crónicas son prevenibles y se asocian con modos de vida y exposición a sustancias, como los pesticidas, que deterioran la salud y consumen recursos de las familias y los Estado, en nuestro caso en un contexto de recursos limitados.

5.1.1. Linfoma no Hodgkin (LNH) en Costa Rica

El LNH es un grupo variado de tumores malignos sólidos del sistema inmunitario, que se originan en el tejido línfoide: amígdalas, timo, bazo, ganglios linfáticos (Krol et al., 2003); incluye varios tipos de linfoma, leucemias y mieloma múltiple, según la última clasificación de la OMS (2016). También puede aparecer de forma primaria (20%) en sitios diferentes del tejido linfático: estómago, bazo, anillo de Waldeyer, sistema nervioso central, pulmón, piel, hueso y casi cualquier órgano (Krol et al., 2003, Paes et al.2010). El linfoma no Hodgkin constituye el 90% de todos los linfomas (Shankland et al., 2012).

El LNH es el décimo cáncer más diagnosticado y la onceava causa más frecuente de muerte por cáncer en el mundo, con estimados de aproximadamente 400 mil nuevos casos y 200 mil muertes en el 2012 (Diumenjo et al., 2016).

Se reporta un aumento en la incidencia de LNH en países occidentales y a nivel mundial en los últimos 30 años, lo que ha puesto un interés especial en el análisis de exposiciones ambientales y ocupacionales a agroquímicos, como determinantes clave (Hardell et al., 1999, Bassing et al., 2012, Schinasi et al., 2014, Pruss-Ustun OMS et al. OMS 2016:48-9), ya que a raíz del desarrollo de la «revolución verde» de los años 50-60s se incrementaron exponencialmente las aplicaciones de fertilizantes y agroquímicos en el mundo entero (Pimentel, 1996) y por ende la

exposición ocupacional y ambiental a estos productos que van aparejados a esta enfermedad, entre otras.

Costa Rica presenta la segunda tasa de mortalidad más alta y la tercera en incidencia de este tipo de cáncer en Centro y Sur América, después de Uruguay. En nuestro país, como en otros de Centro América, la exposición ocupacional a plaguicidas, como el glifosato, ha sido asociada de manera relevante con el linfoma no-Hodgkin (Diumenjo et al., 2016).

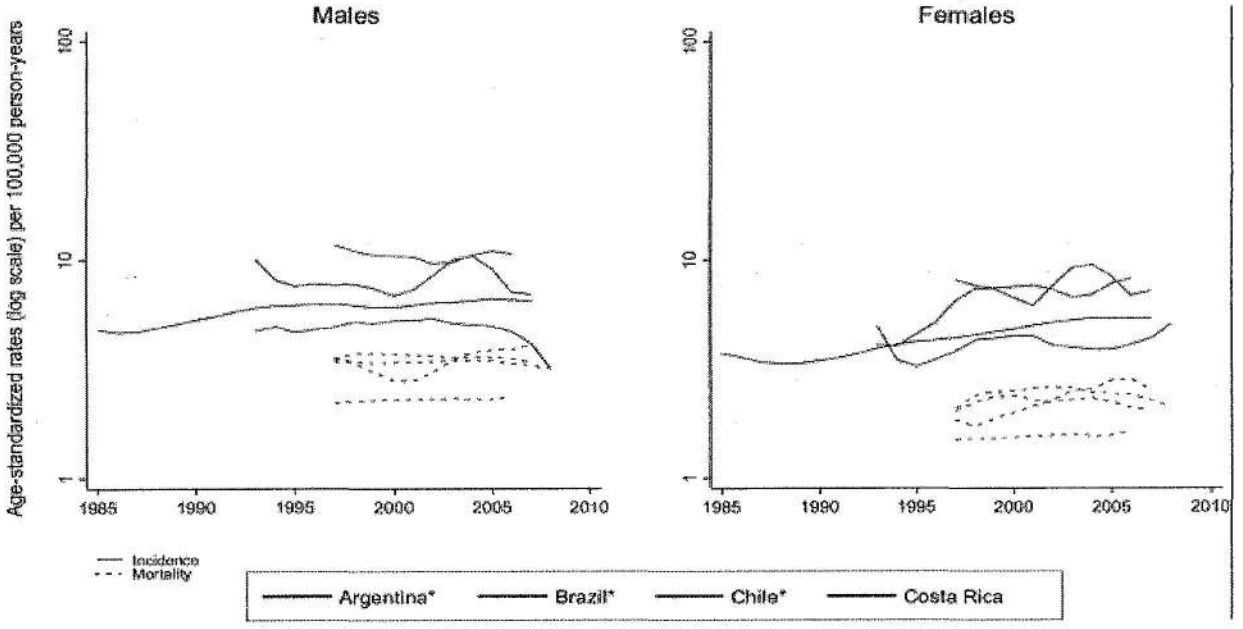

Figura 11. Tasa de mortalidad en incidencia de linfoma no Hodgkin en cuatro países de Latinoamérica. Fuente: Diumenjo et al. 2016

5.1.2. Hipótesis: agroquímicos como componente causal de la Enfermedad Renal

Desde la mitad de los 1990s se ha identificado un tipo de nefropatía epidémica más frecuente en jornaleros agrícolas, descrita predominantemente en cuatro regiones del mundo como Sri Lanka, Andra Pradesh (India), subregiones de la costa del Pacífico centroamericano en El Salvador, Nicaragua, Costa Rica (Orantes et al., 2011) y El-Minia en Egipto (Weaver et al., 2015), causante de alta morbilidad y mortalidad en jóvenes y adultos de mediana edad; tiene la característica de no estar asociada a factores de riesgo habituales como diabetes mellitus, hipertensión arterial severa o glomerulonefritis, (Wesseling et al.,2013, Jayassumana et al., 2014, Weaver et al., 2015).

En regiones geográficas donde destaca el padecimiento, la historia de los enfermos señala patrones ambientales, socioeconómicos y ocupacionales comunes: prevalencia en hombres pobres adultos jóvenes, con labores agrícolas, clima con alta temperatura y humedad, trabajo físico extenuante al aire libre, exposición a calor extremo, deshidratación recurrente, exposición a agroquímicos, consumo de antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno (Clark et al. 2016), así como presencia de arsénico y cadmio (Sabath et al., 2012) que pueden llegar a fuentes de agua (Jayassumana et al., 2014, Weaver et al., 2015, Comunicado prensa MS-CR 4-12-17; Valcke et al., 2017).

Tanto en Sri Lanka como en El Salvador, la hipótesis causal que lidera la explicación de esta enfermedad está asociada con la exposición a glifosato (Clark et al., 2016), presencia de agua dura y metales pesados (Jayassumana et al., 2014).

En Costa Rica esta enfermedad afecta a trabajadores meloneros, piñeros, constructores, pero predominantemente trabajadores de la caña de azúcar, iniciando a la edad de 25 años y existiendo una alta prevalencia en el Pacífico Seco (Cañas, Bagaces, Sta. Cruz,Carrillo), Provincia de Guanacaste, donde la mortalidad en 2008 fue 5 veces más alta que en el resto del país (Valcke et al., 2017). Según se reporta en la prensa nacional, en este momento se atienden 855 personas con diálisis en los Hospitales de Guanacaste, con un costo anual de 32millones de dólares. Se indica que en las últimas dos décadas han muerto 2000 personas a causa del ERC (Semanario Universidad, 23 de octubre 2018).

La hipótesis causal es multifactorial, siendo un factor relevante el estrés crónico por calor (Crowe et al., 2010; Peraza et al., 2012) y donde los plaguicidas se acentúan como contribuyentes, pero no han sido suficientemente estudiados (Bodin et al., 2016). Existe arsénico en aguas del litoral Pacífico según análisis de aguas subterráneas del Instituto Costarricense de A y A (2009) con cantidades superiores a la norma de la OMS de 10 µg/l de agua.

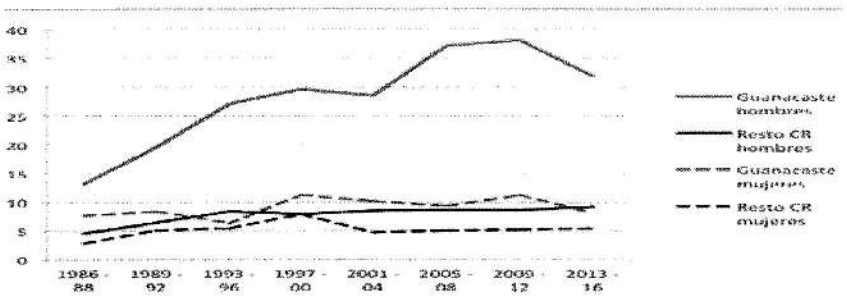

Figura 12. Tasas de Mortalidad de Enfermedad Renal Crónica ajustadas por edad por 100,000 hombres y mujeres de Guanacaste vs resto de Costa Rica. Fuente: Guillermo Guibovich, OPS/OMS Costa Rica.

Los residuos de formulaciones de glifosato pueden suponer mayor riesgo para tejidos de riñón e hígado (Watts, et al, 2016): estudios de laboratorio y especies animales de granja, muestran presencia de niveles de 10 a 100 veces mayor en estos órganos que en grasa, músculo (carne) y otros tejidos (Wunnapuk et al., 2014; Myers et al, 2016).

Basado en evidencia experimental y clínica, el glifosato puede causar toxicidad renal y hepática (Wunnapuk et al., 2014; Mohamed et al., 2016; Mensage et al., 2015). Una de las hipótesis para el daño renal es que por su estructura quelante es capaz de formar complejos estables con componentes del agua dura y metales nefrotóxicos, como el arsénico y cadmio (sobre todo de fertilizantes y plaguicidas) que al llegar al riñón se disocian del glifosato (por acción del amonio y un pH ácido) y ambos componentes (glifosato y metales) llevan a estrés oxidativo, estrés nitrosativo, apoptosis y necrosis de las células renales (Coutinho et al. 2005; Jayassumana et al., 2014).

Desde los años 1990s el glifosato es pulverizado vía aérea como agente madurante sobre campos de caña de azúcar, así como en plantaciones de arroz situados en áreas donde aparecen la mayoría de los casos de enfermedad renal crónica de causas no tradicionales (ERCnT). Aunque la presencia de este padecimiento se observó ya en los años 1970s, cuando la introducción del glifosato apenas iniciaba en el mercado (1974), hay necesidad de estudios a profundidad sobre asociaciones de este y otros agroquímicos nefrotóxicos a través del tiempo, como riesgo para ER en Costa Rica (Valcke et al., 2017). En Costa Rica se queman las plantaciones de caña al acercarse la cosecha para reducir cubierta vegetal y así facilitar la recolecta, el transporte y el procesamiento (IRET, comunicación oral, 2017). Poco antes de la quema, se ha pulverizado formulación de glifosato aéreo como madurante. Es probable que esta práctica propicie la exposición de trabajadores y otros pobladores por deriva del plaguicida; además, que se humo particulado impregnado de formulación de glifosato, contribuyendo a la carga y al riesgo de la exposición (Seneff et al. 2018).

El aumento de ER de 46%, (2005-2016) con predominio en áreas donde se pulveriza glifosato vía aérea como madurante de caña de azúcar, ampara la urgencia de examinar este agente como posible componente del riesgo para ER en nuestro país en la actualidad.

5.1.3. Clasificación toxicológica del glifosato en Costa Rica

Los productos formulados que contienen glifosato que cuentan con registro y uso agrícola autorizado en Costa Rica, son etiquetados en color verde según la información para cada producto que se obtiene del sistema de consultas del Servicio Fitosanitario del Estado (Insumosys). Este color se asigna a los productos de categoría 5 (que tiene una DL_{50} oral y

cutáneo en ratas de 5000 mg/kg pc) y el de menor preocupación por toxicidad para humanos, según el sistema actual establecido en el Decreto Ejecutivo 39676-COMEX-MAG-S-MINAE.

Con la información más reciente, se ha demostrado que la toxicidad aguda del glifosato se encuentra en el rango entre 500 y 5600 mg/kg pc (JMPR FAO/OMS, 2016; EPA, 2014). Si se aplica la indicación del DE-39676-COMEX-MAG-S-MINAE que establece que "*Los técnicos al aplicar la clasificación toxicológica de las diferentes formas de exposición deberán elegir la clasificación más peligrosa (el valor más toxico), con el objetivo de proteger la salud y el ambiente siempre que dicha clasificación aplique al producto que se está evaluando*", los productos con glifosato deberían estar clasificados con base en el valor de 500 mg/kg pc y ubicarse en la categoría 3 (etiqueta amarilla y con la leyenda de "peligro").

Tabla B.2.
Pictogramas de categoría de peligro de toxicidad aguda según GHS.

	Categoría 1	Categoría 2	Categoría 3	Categoría 4	Categoría 5
Símbolo	Calavera y tibias cruzadas	Calavera y tibias cruzadas	Calavera y tibias cruzadas	Signo de exclamación !	Sin símbolo
Palabra de Advertencia	Peligro	Peligro	Peligro	Atención	Atención

Tabla B.3.
Color de la banda toxicológica por categoría de peligro de toxicidad aguda según FAO.

Categoría	Color de Banda
1	Rojo PMS 199-C
2	RojoPMS 199-C
3	Amarillo PMS 101-C
4	Azul PMS 293-C
5	Verde PMS 347-C

Figura 13. Pictogramas y color de banda toxicológica de plaguicidas según el Decreto Ejecutivo 39676-COMEX-MAG-S-MINAE

Lo cierto es que el etiquetado actual de los productos a base de glifosato en Costa Rica no advierte del peligro al que se exponen los trabajadores agrícolas y los consumidores, puesto que se basa exclusivamente en la toxicología aguda en ratas e ignora todos los efectos que se han evidenciado y que lo clasifican ahora como probablemente cancerígeno.

5.2. La diferencia de criterio entre IARC y agencias de seguridad sanitaria sobre la peligrosidad del glifosato

El programa de Monografías de la IARC responde a la preocupación del aumento desproporcionado del cáncer en el mundo. En el informe Mundial contra el Cáncer de 2014, se reporta que en 2012 hubo 14 millones de nuevos casos de cáncer y se esperan 22 millones de casos nuevos para el año 2032. Más del 60 % del total de estos casos y el 70% de las muertes se producen en África, Asia, América Central y América del Sur.

Después de la declaratoria de la OMS en marzo 2015, basada en las conclusiones de la IARC, sobre la probable cancerogenicidad del glifosato, se han externado diferencias de criterio por parte de organismos de gestión del riesgo para la salud humana de diferentes Estados, que catalogan el glifosato como « poco probable que produzca cáncer en humanos » (Williams et al., 2016), pero por otro lado reconocen la necesidad de una regulación más estricta, específicamente adecuando la exposición del consumidor (Cuhra et al, 2016).

La diferencia de criterios entre la IARC, por un lado, y por ejemplo, la Agencia de Protección Ambiental de EEUU (EPA) y la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA), por otro, parte sobre todo de los parámetros de inclusión-exclusión de los estudios disponibles (Defarge et al., 2018), del peso de la evidencia que debe darse a los resultados de cada trabajo científico sobre cancerogenicidad (Clausing, 2017), de la diferencia de los criterios de clasificación del riesgo de cancerogenicidad e interpretación de los resultados de los estudios (Pierce et al.2015; Tarazona et al., 2017).

5.2.1. Ejemplos de la diversidad en los parámetros y roles de los organismos

El rol de la IARC es la identificación del peligro. Este constituye un primer paso para ser utilizado por autoridades en su evaluación del riesgo. IARC no posee poder regulatorio como si lo posee la EFSA-UE (Tarazona, 2017) y la EPA-EE. UU.

En la IARC existe la normativa de solo considerar estudios que están enteramente disponibles en el dominio público e informes gubernamentales revisados por pares (peer-review). Por su parte, la EFSA y la EPA incluyen estudios confidenciales (no publicados) aportados por la industria o remitidos de forma confidencial a los grupos de trabajo (Portier et al., 2017, Defarge et al., 2018), ya que rige el principio de que quien solicita el permiso debe financiar los estudios para probar que la sustancia es inofensiva.

La IARC toma en cuenta estudios epidemiológicos realizados después de la exposición a la formulación completa como se ofrece en el mercado, así mismos estudios en nutrición animal con la formulación y también con glifosato solo.

La EFSA y la EPA están a cargo de valorar el peligro del principio activo reportado. Lo anterior resulta en diferentes perfiles de toxicidad por parte de EPA y EFSA, con respecto a los estudios considerados por la IARC, ya que los efectos de las formulaciones completas de glifosato se reportan más tóxicas que el principio activo aislado «glifosato» (Klátyik et al., 2017; Defarge et al., 2018).

El desacuerdo en el riesgo de carcinogenicidad de importantes productos es inherente a las iniciativas científicas y es inevitable en las etapas tempranas de la evaluación del riesgo que es donde la IARC generalmente opera: sustancias ahora universalmente reconocidas como cancerígenos humanos, e. g. caso del tabaco y el asbesto, pasaron por un continuo y largo período de debate (Pearce et al., 2015). Así mismo suscitaron inquietudes y desacuerdos en círculos científicos y otros, la radiación ionizante, la radiación solar UV, el formaldehido (IARC Monografía 107), los contaminantes orgánicos persistentes conocidos como COPs (Cogliano,1998, IARC, Monografía 107), dentro de estos bifenilos policlorados (PCBs) las dioxinas (OMS 2016), el DDT (Carson, 1962; EPA 1972; PNUMA 2005). También es el caso del nematicida dibromo cloropropano, comercializado como nemagón (Vindas et al. 2004), entre otros, cuyos efectos perjudiciales sobre la salud humana son hoy en día generalmente aceptados.

5.3. Alternativas al uso del glifosato en la agricultura

Como muestran las estadísticas, Costa Rica es un país que se caracteriza por tener una agricultura en gran parte dirigida a la exportación, con algunos cultivos muy intensivos en el uso de plaguicidas, tal es el caso del banano y la piña. Así también son intensivos en el uso de plaguicidas cultivos dirigidos al mercado nacional como el tomate, chile dulce y la papa o el arroz. El glifosato figura en el primer lugar entre los herbicidas utilizados, con un uso aparente anual superior a las 1.500 toneladas métricas de ingrediente activo, según ya se documentó en la sección 3.6 de este estudio.

Ante esta circunstancia, el país está ante la disyuntiva de cambiar su paradigma de producción: de pasar de una visión de uso intensivo de plaguicidas, característico de la época de la revolución verde, a un enfoque de manejo integrado de los cultivos, con prácticas agronómicas más preventivas que de ataque de las plagas, una vez que estas están afectando los campos. Este enfoque está acorde con los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de las Naciones Unidas y los compromisos que el país ha asumido.

Algunos gremios de productores ya están impulsando acciones, voluntaria o involuntariamente, para reducir la carga química que su actividad genera. Tal es el caso del gremio bananero, quien

consciente del alto uso de plaguicidas en esta actividad, se ha planteado como meta reducir hasta en un 50% el uso de estos insumos.

El gremio cañero está siendo exigido por la industria consumidora de azúcar a reducir el uso de plaguicidas a no más de 5 kg ia/ha/año (comunicación personal de representantes de LAICA ante autoridades del MINAE y el SFE, Solano, Z. 2018).

Los productores agrícolas y los profesionales en agronomía están ante el reto de generar nuevas tecnologías o retomar prácticas ya conocidas de manejo agronómico que involucran menos uso de sustancias químicas y más uso de otras prácticas y técnicas agronómicas.

Existe mucha literatura que resalta la importancia de retomar el enfoque de Manejo Integrado de Plagas (MIP), Control Integrado de Plagas (CIP), Manejo Integrado de Cultivos o tecnologías similares, basadas en las buenas prácticas agrícolas (BPA), con sus distintos nombres que, en esencia buscan un mismo objetivo, cual es el de reducir la dependencia de la agricultura respecto a los plaguicidas químicos sintéticos y desarrollar una producción con una visión más preventiva en el control de plagas y menos contaminante tanto para el ambiente como para la salud humana.

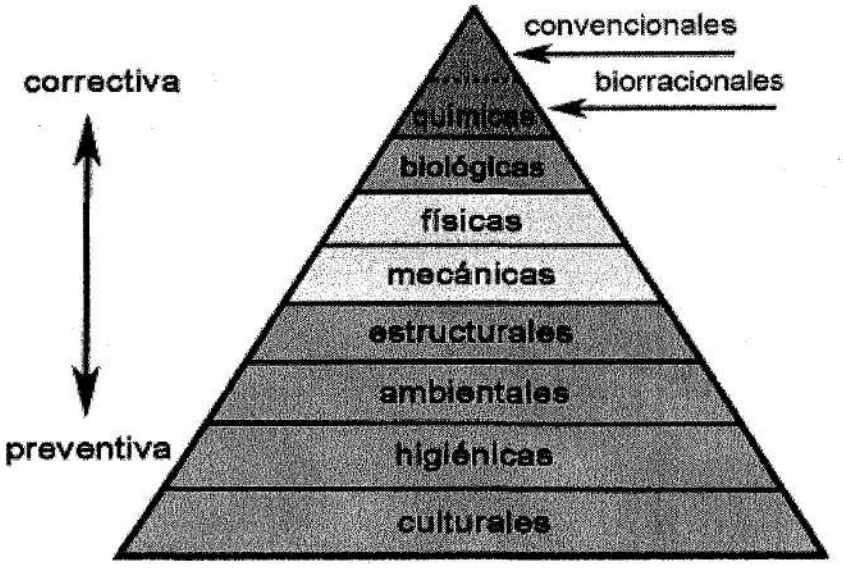

Figura 14. Pirámide de medidas en el Control Integrado de Plagas. Fuente: Desinsectador, 2016

Cada actividad agrícola tiene sus propias particularidades y sus propias prácticas de manejo; pero en esencia el manejo integrado de cultivos comprende acciones como las siguientes:

1. Hacer una selección de terrenos acorde con las necesidades del cultivo que se pretende desarrollar. Las condiciones de humedad, pH, fertilidad y textura de suelos, entre otras características, son muy importantes y específicas, según el cultivo que se pretenda establecer.
2. Escoger los cultivares con características genéticas de resistencia a plagas y enfermedades.
3. De ser posible, establecer sistemas de rotación de cultivo, que ayude a controlar la infestación de campos con hongos, bacterias, insectos o semillas de plantas no deseadas. Esta rotación de cultivos implica sembrar de manera secuencial plantas pertenecientes a distintas familias botánicas o que no compartan patógenos, o que tengan diferente hábito de crecimiento o con esquemas de siembra distintos, de tal forma que en esta secuencia se dé un control natural de las hierbas invasoras.
4. Hacer un manejo adecuado de los suelos, para procurar un control de plagas con métodos de labranza y menos plaguicidas químicos.
5. Realizar control oportuno de las hierbas invasoras, de tal forma que no se permita la producción de semillas, por cuanto se formaría un banco de semillas en el suelo con capacidad de sobrevivir en el medio durante muchos años.
6. Establecer un sistema de fertilización de acuerdo con las necesidades de la planta en cada etapa fenológica, que propicie la propia resistencia de la planta al ataque de plagas y enfermedades.
7. Establecer formas y sistemas de siembra que propicien el control de las hierbas invasoras a través del desarrollo del cultivo.
8. Establecer sistemas de monitoreo para detectar de forma oportuna y focalizada la presencia de plagas y enfermedades. Consecuentemente, establecer mecanismos de control focalizados y de acuerdo con la incidencia y severidad detectada de dichas plagas y enfermedades.
9. Establecer métodos de control físico-mecánicos, desde los procesos de labranza y durante todo el ciclo del cultivo, hasta después de la cosecha. Estos están relacionados con la recolección de rastrojos de cultivos anteriores, así como frutos dañados al final del ciclo del cultivo, establecimiento de trampas de distinto tipo, uso de feromonas,
10. Uso de métodos de control biológico de plagas y enfermedades, basado en el establecimiento de un ecosistema en equilibrio, puede ser reforzado con la inserción al campo de organismos controladores (microorganismos o insectos) o el mantenimiento de hospederos que propicien de forma natural el equilibrio del ecosistema.
11. Uso de plaguicidas orgánicos (extractos botánicos o microbiológicos).
12. El manejo integrado de cultivos no descarta el uso de plaguicidas químicos sintéticos; pero estos deben ser la última opción en todo el paquete de medidas preventivas y de control que el agricultor puede aplicar. Los plaguicidas químicos deberían aplicarse

solamente después de un diagnóstico de incidencia y severidad de plagas, que justifique su uso de acuerdo con los umbrales económicos establecidos para cada caso. Una vez controlados los eventos severos de presencia de plagas y enfermedades, el agricultor debe retomar las otras medidas no químicas que ayudan al buen desarrollo del cultivo y al control preventivo de las plagas y enfermedades.

Para el caso de la reducción y eliminación del uso de glifosato como herbicida aplican algunas de las medidas de este paquete. Los agricultores y técnicos deben seleccionar las medidas a aplicar, según su cultivo, la zona donde se encuentren, así como el grado de infestación que los campos puedan tener.

En relación con el uso del glifosato como madurante de la caña de azúcar, la industria es consciente del peligro que el uso del glifosato entraña. Tanto especialistas cañeros de Costa Rica como de Nicaragua advierten al respecto:

> *"se programa con un rango estimado de aplicación – cosecha de 5 a 6 semanas independientemente de la variedad, principalmente por motivos de seguridad por tratarse de un herbicida sistémico"* **([1])**

> "las sustancias químicas maduradoras son mayoritariamente herbicidas, entre las más usadas se encuentran: el glifosato, el fluazifop P-butil, y como desecante, el Paraquat; estas sustancias constituyen un verdadero peligro, tanto para el personal que las manipula, como para las personas, animales y cultivos cercanos al área de aplicación" (Subiros, 2010; Cuellar et al, 1997). Citado por Meneses et al [2]

Se observa que ya hay empresas que han empezado a investigar en alternativas al uso del glifosato como madurante, con buen éxito Meneses et al reportan resultados de pruebas en

---

[1] Vargas A, Jesús. Programa de Madurante: Comportamiento y análisis de 8 zafras en Central Azucarera Tempisque, S.A. CATSA. Guanacaste. Costa Rica. Publicado en: Ca.net/wordpress/wp-content/uploads/2014/07/Agricola-Programa-de-Madurante-Comportamiento-y-analisis-8-zafras-CATSA-Costa-Rica.pdf

[2] Menezes Pereira, Rafael; Cerdà Subirachs, José Mª. y Hernández Pérez, Ricardo. "OPTIMUS", NUEVO MADURADOR PARA CAÑA DE AZÚCAR (Saccharum officinarum L.) Consultado en: https://www.atamexico.com.mx/wp-content/uploads/2017/11/2-COSECHAS-2016.pdf

que compararon el uso del glifosato como desecante, en comparación con otras sustancias, obteniendo resultados de rendimiento de azúcar muy similares.

. Esta experiencia puede ser tomada también por los productores costarricenses, en bien de la salud humana y del ambiente, así como para su propio beneficio, por cuanto los mercados ya están prestando atención a los plaguicidas que en esta industria se utilizan y están estableciendo restricciones a su uso.

5.4. Principio de precaución aplicado a la salud

El principio precautorio está establecido en la legislación nacional e indica que cuando exista peligro de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para postergar la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del ambiente o la salud (artículo 5, inciso e) de la Ley 8839, Ley para la Gestión Integral de Residuos).

Este principio es aplicable en lo que respecta a la regulación del glifosato por cuanto la Organización Mundial para la Salud ha declarado este plaguicida como "probablemente cancerígeno para el ser humano". Los seres humanos no solo somos producto de los genes de la especie, sino de su interacción con el ambiente, por lo que es preciso limitar o descartar el uso de sustancias en las que hay duda razonable o certeza de ser perniciosas para la salud.

El número de casos nuevos de cáncer en el mundo en el año 2000 se estimó en 10 millones, con expectativa de llegar a 15 millones en 2020, cuyo incremento es a expensas de los países de bajos y medianos ingresos (Monografía IARC 2014, Vol 112: p9). En Costa Rica reconocemos este incremento en casos nuevos de cáncer y en muchos de ellos no podemos descartar una asociación contributiva de agentes contaminantes ambientales y alimentarios, lo que incluye el uso del glifosato.

La experiencia en cáncer en seres humanos indica que el período desde la primera exposición hasta el desarrollo de un cáncer clínico a veces sobrepasa los 20 años; así es que períodos latentes sustancialmente más cortos de 30 años no pueden proveer evidencia para asegurar la falta de cancerogenicidad (IARC, Mon112:20).

Basándose en información disponible, comunidades científicas del mundo, así como organizaciones civiles, han incrementado las peticiones para la prohibición de uso del glifosato, presente tanto en amplios sectores de la agricultura como en jardines y sitios no agrícolas.

Orientar la mirada al futuro, nos permite temer no solo por la afectación que se esté dando en generaciones presentes, sino por las venideras. Las extrapolaciones a largo plazo cuando se

plantea un peligro son posibles gracias a la ciencia. La ciencia en su innovación y aplicación técnica debe incluir la responsabilidad de valorar el riesgo.

En resumen, para la aplicación del principio precautorio en salud:

1. El glifosato está regularmente en alimentos, agua y ambiente.

2. La exposición más elevada se observa en trabajadores-operadores de agroquímicos.

3. No existe nivel seguro de glifosato, conforme a estudios científicos independientes.

4. Estudios con glifosato muestran que puede comportarse como disruptor endócrino.

5.El glifosato puede incidir negativamente en la fertilidad y la gestación.

6. El glifosato ha sido asociado como componente de la multicausal Enfermedad Renal Crónica de causas no Tradicionales (ERCnT) que afecta principalmente a agricultores del cultivo de la caña de azúcar de las tierras bajas del Pacífico Seco de Costa Rica, donde se aplica vía aérea en algunos cultivos

7. El glifosato ha sido asociado con aumento de incidencia de varios tipos de cáncer en mamíferos de laboratorio y con LNH en particular en seres humanos en estudios epidemiológicos y metaanálisis de trabajadores y comunidades rurales expuestas a sus formulaciones.

8. El glifosato ha sido clasificado por la IARC como ¨probablemente cancerígeno¨, grupo 2A.

6. DECISIONES DE LA COMUNIDAD MUNDIAL Y LOCAL SOBRE USO DE FORMULACIONES DE GLIFOSATO

Alemania: Política nacional para agricultura sostenible, con miras a eliminar el glifosato, con programación de 4 años para el fin de su uso, transición con soporte estatal.

Argentina: Concejo municipal de Rosario: prohibido uso en ejidos de la ciudad, predios rurales, espacios públicos y jardines. Más de 30 mil médicos y profesionales de la salud de la Federación Sindical de Profesionales de la Salud de la República Argentina (FESPROSA), solicitan medidas para la prohibición del glifosato (2015). El letrado Fabián Canda, que representa al Ministerio Público en la fiscalía # 8 de la Ciudad de Buenos Aires, solicitó a la justicia una medida cautelar para suspender el uso de paquetes tecnológicos con semillas genéticamente modificadas y dosis exorbitantes de glifosato, además que se suspendan aplicaciones aéreas, prohibición en áreas públicas, escuelas, huertas, zonas relacionadas con agua de consumo humano y otras (2016).

Australia: Las ciudades Fremantle y Nedlands no utilizan glifosato en orilla de caminos. La ciudad de Stirling no lo utiliza para control de charrales. Otras ciudades y distritos escolares están probando otras alternativas para limitar o eliminar su uso.

Bélgica: Prohibido uso individual/personal

Brasil: El fiscal general del distrito federal, pidió a la Agencia Nacional de Vigilancia de la Salud, revaluar su postura respecto al el glifosato en 2015.

Canadá: Ocho de las 10 provincias de Canadá tienen alguna forma de restricción en el uso no esencial (cosmético) de glifosato.

Colombia: prohibición del glifosato por pulverización aérea como parte del programa de erradicación de cultivos ilícitos

Costa Rica: Esta registrado y autorizado por el Ministerio de Agricultura y Ganadería para uso agrícola; el uso doméstico o profesional está prohibido al no existir registros en el Ministerio de Salud, que es quien por Ley está a cargo de este tipo de registros. No obstante, en una revisión reciente de las etiquetas de los plaguicidas de uso agrícola registrados ante el SFE se ha identificado que, al parecer, el SFE ha autorizado usos no agrícolas en 23 de los registros vigentes.

Dinamarca: La autoridad de ambiente y trabajo declaró el glifosato como cancerígeno y recomendó un cambio hacia químicos menos tóxicos.

El Salvador: Ha legislado para prohibir el uso general del glifosato en el territorio a raíz sobre todo de la alta incidencia de Enfermedad Renal de Causa no Tradicional

Escocia: En Edinburgo es prohibido su uso en áreas públicas y recreativas y votó para reducir progresivamente el glifosato. Aberdeen redujo el uso de herbicidas.

España: Barcelona y Madrid: prohibición en parques y jardines de la ciudad. País Vasco, municipio de Hernani: prohibido en espacios públicos. En total más de 150 ayuntamientos se han declarado libres de glifosato en espacios públicos.

EEUU: California: pone etiqueta roja en los productos con glifosato, con reseña visible de «causa cáncer». Varias ciudades de los diferentes estados han limitado su uso en áreas públicas y predios públicos o privados y llamado a un manejo alternativo e integrado de malezas: California, Colorado, Connecticut, Florida, Maryland, Maine, Massachusetts, Minnesota, Nevada, Nuevo México, Nueva Jersey, Nueva York, Oregon. Monsanto,empresa dedicada a la fabricación de este producto fue condenado por no advertir a los usuarios que su herbicida podía ser cancerígeno, por lo que la multinacional debe pagar casi 290 millones de dólares a

Dewayne Johnson, víctima de un linfoma incurable causado por el químico, el cual apareció tras utilizar los productos de la compañía en los terrenos escolares de la ciudad de Benicia, en California, razón por la que demandó a la multinacional. (Diario El País, 11 de agosto 2018)

Finlandia: La aplicación precosecha no se permite para granos usados como semilla o comida. La industria de piensos no acepta granos que han sido tratados con glifosato.

Francia: Prohibido en zonas públicas abiertas de todo el territorio. A partir del año 2019 se prohibirán usos privados. Anuncio de prohibición para todos sus usos, incluido el agrícola, antes del año 2022, con soporte estatal para la transformación, independientemente de la decisión de la Unión Europea.

Holanda: Prohibido en calles públicas y ayuntamientos de todo el país.

Inglaterra: Un número de municipios incluyendo Shaftsbury, Brighton, Hammersmith y Fulham, Bristol, Glastonbury y Arewash ha votado por restricciones en pesticidas y herbicidas incluyendo glifosato.

Islas Bermudas: Ha legislado para prohibir el uso general del glifosato en el territorio

Italia: Está prohibido en áreas públicas y pre-cosecha y se ha propuesto eliminarlo completamente en 3 años.

Nueva Zelanda: Las ciudades de Auckland y Christchurch pasaron resoluciones para reducir el uso de químicos para el control de malezas y plagas.

Países Bajos: Prohibió todo uso no comercial de glifosato.

Sri Lanka: Ha legislado para prohibir el uso general del glifosato en el territorio, a raíz sobre todo a la alta incidencia de Insuficiencia Renal de Causa no Tradicional

Unión Europea: En la reciente votación del Comité de Apelaciones de la Comisión de la Unión Europea, sobre la renovación de la licencia glifosato en su territorio por 5 años más (noviembre 2017), Bélgica, Grecia, Francia, Croacia, Italia, Chipre, Luxemburgo, Malta y Austria se opusieron a su renovación. El acuerdo se logró después de 9 intentos, cuando Alemania, Bulgaria, Polonia y Rumanía pasaron de la abstención al «sí», lográndose una mayoría calificada (55%) de 18 países.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. Los productos que contienen glifosato N-(fosfonometil)glicina en sus formulaciones constituyen herbicidas de amplio espectro que se aplican y se absorben de manera sistémica por las hojas (foliar), así como de forma post-emergente, y al ser de acción total, es ampliamente utilizado para el control de plantas herbáceas y leñosas, aplicado con métodos de aspersión aérea o terrestre.

2. Según datos proporcionados por el SFE, el glifosato es el herbicida de mayor uso en Costa Rica, con un promedio anual de uso aparente superior a 1500 toneladas de ingrediente activo. Esto produce una alta exposición a los trabajadores agropecuarios que alcanza valores de 4,5 a 8,9 kg i.a según el registro de los años 2012 al 2016.

3. Su diseminado uso en múltiples cultivos puede conferir resistencia genéticamente inducida a otras especies vegetales, así como a una pérdida de biodiversidad, debido a su impacto en especies sensibles, en particular aquellos en la base de la cadena trófica como son las especies vegetales.

4. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), organismo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reúne a grupos de expertos internacionales para detectar, examinar y preparar revisiones críticas, evaluando evidencia relevante y pública de cada sustancia y decide sobre el nivel de evidencia científica que apoya el potencial de un agente para causar o no cáncer en un amplio rango de exposiciones humanas, para lo cual publicó el estudio realizado a la molécula glifosato en el año 2015 y quedó plasmado en la monografía 112, que constituye un referente mundial para la toma de decisiones de los Estados.

5. El 20 de marzo del 2015 la IARC/OMS aumentó la calificación de riesgo del glifosato para la salud humana , incorporándolo a la lista de sustancias "probablemente carcinógenas" del grupo 2A, que se utiliza cuando hay pruebas indicativas de carcinogenicidad en seres humanos y suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales de experimentación, quedando esta comunicación editada primero como resumen en la revista especializada "The Lancet Oncology" y luego de forma completa en la Monografía número 112 de la IARC/OMS.

6. La IARC/OMS evidenció que en estudios de casos y controles en personas expuestas ocupacionalmente a productos que contienen glifosato, en los EEUU, Canadá y Suiza, éstas resultaron con riesgo aumentado para linfoma no Hodgkin (LNH).

7. En los estudios de laboratorio en animales revisados por la IARC/OMS se observó que productos conteniendo glifosato indujeron una tendencia positiva en la incidencia de un tumor raro, el carcinoma de túbulos renales y de hemangiosarcoma; aumentaron el adenoma de células de islotes pancreáticos y promovieron tumores de piel, linfoma maligno, tumores renales, carcinoma pancreático, adenoma hepático, adenoma tiroideo de células C (IARC, 2015, Clausing, 2017).

8. En cuanto a aspectos mecanística para explicar carcinogenicidad, en los estudios en humanos, otros mamíferos y células animales in vitro e in vivo, revisados por la IARC/OMS, los productos conteniendo el glifosato indujeron estrés oxidativo y daño en el ADN (prueba de micronúcleo). En estudios revisados por IARC/OMS reportó aumento en los marcadores sanguíneos de daño cromosómico (micronúcleo) en población residente de varias comunidades luego del asperjado de formulaciones de glifosato.

9. El potencial de daño agudo a la salud humana por productos que contienen glifosato se ha comprobado a raíz de los estudios de intoxicaciones deliberadas, las que presentan un amplio rango de manifestaciones clínicas dosis-dependientes, que van desde irritación de conjuntivas, piel y garganta con dosis menores hasta efectos corrosivos del tubo digestivo, disfunción renal y hepática, shock y fallo respiratorio (Talbot et al. 1991, Bradberry et al., 2004, Chen et al., 2009, Stella et al 2004, Thakur et al., 2014).

10. Una vía de exposición para la persona trabajadora puede ser la ingestión de alimentos y agua contaminada, así como el contacto mano-boca.

11. La exposición de las personas trabajadoras en Costa Rica aumenta debido a carencias como el uso incompleto o incorrecto del equipo de protección personal que, además, no se adapta a las condiciones climáticas del país, la falta de capacitación y licencia en el manejo y uso de plaguicidas y la falta de exámenes médicos preexposición y periódicos.

12. Estudios de laboratorio en líneas celulares humanas expuestas a formulaciones de glifosato evidencian que las células epiteliales derivadas de la boca y garganta son susceptibles a daño citotóxico y de ADN, encontrándose efectos genotóxicos después de exposiciones cortas a diluciones menores de las utilizadas en agricultura, lo que indica que es posible que este agente pueda causar daño al ADN de los individuos expuestos por inhalación (Koller et al., 2012).

13. La exposición de la población en general a productos que contienen glifosato es extendida y recurrente, ya que los residuos están en los alimentos y en el agua. Además, por ser un herbicida sistémico que la planta no metaboliza, no puede ser removido de los alimentos por medio de lavado, pelado o procesado (Mesnage et al., 2015, Watts et al, 2016, Cuhra et al., 2016).

14. Tanto el glifosato como su metabólito AMPA (ácido aminometilfosfónico), muestran una residualidad de hasta dos años en semillas (Bohn et al, 2014).

15. Estudios científicos en América Latina revelan numerosos efectos agudos y crónicos de las formulaciones de glifosato, sobre todo en trabajadores y vecinos de plantaciones, más evidentes como resultado de la aplicación aérea (Watts et al, 2016).

16. Existe evidencia que indica que productos que contienen glifosato, por su acción sobre la ruta metabólica del shikimato, pueden afectar bacterias y hongos, además de especies vegetales, disminuyendo potencialmente la biodiversidad (Sáenz et al., 2009, y Bortoli et al., 2012).

17. Diversas formulaciones de glifosato presentan concentraciones de metales pesados dañinas a la salud y al ambiente (Defarge et al, 2018).

18. Dosis de glifosato consideradas inocuas para el ser humano, resultan disruptores endócrinos, citotóxicas, daños en el ADN (Gasnier et al., 2009, Benachor et al., 2009, Myers et al., 2016), citotóxico a través de alteraciones de la enzima succinato deshidrogenasa y tóxico para células mononucleares de la sangre (Martínez et al., 2007). Se describe citotoxicidad y muerte en líneas celulares embrionarias de riñón humano (Defarge et al., 2018) y aumento en la expresión de líneas celulares relacionadas con cáncer de mama, después de exposiciones breves y bajas de formulaciones de glifosato (Székás et al., 2017).

19. Estudios in vitro de líneas celulares animales expuestas a formulaciones de glifosato evidencian que hay afectación en la regulación del ciclo celular de óvulos fecundados de erizos de mar, modificaciones como la inestabilidad genética, que está en las primeras etapas que conducen al cáncer: lo descrito sucede con dosis menores a las utilizadas en agricultura y afecta la enzima CDK1/ciclin B, también presente en humanos (Marc et al., 2002).

20. La Comisión Interinstitucional para el estudio de los efectos sobre la salud y el ambiente de las formulaciones con glifosato concluye que el glifosato puede considerarse como plaguicida de alta peligrosidad con base en la caracterización de los posibles efectos graves o irreversibles en la salud, de acuerdo con el criterio de la IARC en la Monografía 112. Se considera además que las condiciones de uso del plaguicida requieren de medidas de seguridad que no pueden ser garantizadas a cabalidad en el país tomando en cuenta el perfil de los aplicadores y las condiciones ambientales, así como otras condiciones de uso prevalecientes en el país, tales como la aplicación aérea del herbicida.

21. Según el criterio de identificación No. 8 de la FAO/OMS, de conformidad con lo acordado en la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Manejo de Plaguicidas (2008) y el Código Internacional de Conducta en el Manejo de Plaguicidas de la FAO/OMS (2016) en sus artículos 1.2, 3.6, 6.1.1 y 7.5 se indica que la prohibición de importación, distribución, venta y compra de plaguicidas de alta peligrosidad puede ser considerada si la valoración de riesgo, medidas de mitigación del riesgo, medidas de buenas prácticas de mercado son insuficientes para asegurar que el producto pueda ser manejado sin riesgo inaceptable para humanos y el ambiente.

22. El Estado debe regular las sustancias químicas o afines para uso agrícola de forma que sean manejadas correcta y razonablemente y no generen riesgos para la salud humana y el ambiente. A fin de cumplir con el deber de protección de la salud pública, el principio precautorio ambiental contenido en el artículo 11, incisos 1 y 2 de la Ley 7788, Ley de Biodiversidad y el artículo 5, inciso e) de la Ley 8839, Ley para la Gestión Integral de Residuos, y las mejores prácticas agrícolas, se hace necesario y oportuno prohibir el uso del glifosato, sus sales y formulaciones que las contengan, en particular considerando que existen alternativas químicas y no químicas a dichas sustancias.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Alibhai,M., Stallings, W. 2001. Clousing down on glyphosate inhibition-with a new structure for drug discovery. Proc Natl Sci USA. 98 (6): 2944-2946.
2. Brewster,D., Warren,J., Hopkins,W. 1991. Metabolism of glyphosate in Sprague-Dawley rats: Tissue distribution, identification, and quantitation of glyphosate-derived materials following a single oral dose. Fundamental and Applied Toxicology. 17 (1): 43-51.
3. Burger,M.,Fernández,S.,2004. Exposición al herbicida glifosato: aspectos clínicos toxicológicos.Rev Med Uruguay. 3 (20): 202-207
4. Benachour,N., Séralini,G. 2008. Glyphosate Formulations Indece Apoptosis and Necrosis im Human Umbilical, Embryonic, and Placental Cells. Chemical Research in Toxicology.22 (1): 97-105.
5. Bolognesi,C., Carrasquilla, G., Volpi,S., Solomon, K., Marshall, E. 2009. Biomonitoring of genotoxic risk in agricultural workers from five colombian regions: association to occupational exposure to glyphosate. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. 72 (15-16): 986-97.
6. Cakmak,I., Yazici¿A., Tutus,Y., Oztur,L. 2009. Glyphosate reduced seed and leaf concentrations of calcium, manganese, magnesium, and iron in non-glyphosate resistant soybean. European Journal of Agronomy. 31 (3): 114-119.
7. Chen, Y., Wu, M., Deng, J., Yang, C. 2009. The epidemiology of glyphosate-surfactant herbicide poisoning in Taiwan, 1986-2007: a poison center study. Clinical Toxicology.47(7): 670-677.
8. Clausing, P. 2017. The Carcinogenic Hazard of Glyphosate: BfR´s "Weight of Evidence Approach". Journal of Environmental and Occupational Health Sciences. 22 (1): 27-34
9. De Roos,A., Zahm,s. Cantor,K., Weisenburger,D., Holmes,F., Burmeister,L., Blair,A. 2003. Integrative assessment of multiple pesticedes as risk factors for non-Hodgkin´s lymphoma among men. Occup Environ Med. 60.
10. Eker,S., Ozturk,L., Yazici,A., Erenoglu,B., Romheld,V., Cakman, I. 2006. Foliar-applied glyphosate substantially reduced uptake and transport of iron and manganese in sunflower (Helianthus annus L.) plants.J Agric Food Chem. 54 (26): 10019-25.
11. Eriksson,M., Hardell,I., Akerman,M. 2008. Pesticide exposure as risk for non-Hodgkin lymphoma including histopathological subgroup analysis. Int J Cancer 123 (7): 1657-63.
12. FAO-OMS. 2014. Código Internacional de Conducta para la Gestión de Plaguicidas. Organización Mundial de la Salud y Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Roma, 2014.
13. FAOSTAT. (2015). Active ingredient use in arable lands and permanent crops. Costa Rica 2010. Statistic Division. Recuperado de: http://faostat3.fao.org/download/E/EP/E

14. Guyton, K., Loomis, D., Grosse, Y., Ghissassi,F., Benbrahim-Tallaa,L., Guha,N., Scoccianti, C., Mattock,H., Straif,K, on behalf of the International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group, IARC, Lyon, France. 2015. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate. The Lancet Oncology 16 (5): 490-491.
15. Gasnier,C., Dumont,C., Benachour,N., Clair, E., Chagnon,M., Séralini,G. 2009. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. Toxicology 262:184-191.
16. Lee, H., Chen, K., Chi, C., Huang,J., Tsai,L. 2000. Clinical Presentations and Prognosis Factors of a Glyphosate-Surfactant Herbicide Intoxication A Review of 131 cases. Academic Emergency Medicine. Vol 7 (8): 906-910.
17. Haney,R., Senseman,S., Hons, f., Zuberer, D. 2000. Effect of Glyphosate on Soil Microbial Activity and Biomass. 48 (1):89-93.
18. Hardell,L., Eriksson,M., Nordstrom, M. 2002. Exposure to pesticides as risk factor for non-Hodgkin´s lymphoma and heary cell leukemia: pooled alalysis of two Swedish case-control studies. Leuk Lymphoma 43 (5): 1043-9.
19. Hour,B., Belen, C., Zar, T., Lien, Y. 2012. Herbicide Roundup Intoxication: Successful Treatment with Continuos Renal Replacement Therapy. The American Journal of Medicine. Vol 125 (8): e1-e2
20. McDuffie,H., Pahwa,P., McLaughin,J., Spinelli,J., Finchan,S., Dosman,J., Robson,D., Skinnider,L., Choi, N. 2001. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 10 (11):1155-63.
21. Mesnage,R.,Bernay,B., Séralini, G-E.,2013. Ethoxylated adjuvants of glyphosate-based herbicides are active principles of human cell toxicity. Toxicol. 313, 122-128.
22. Mesnage,R., Defarge,N., de Vendomois, j., Séralini, G. 2014. Major Pesticides Are More Toxic To Human Cells Than Their Declared Active Principles. BioMed Research International,10,1155-17969.
23. Ministerio de Salud de Costa Rica, Organización Panamericana de la Salud, Oficina regional de la Organización Mundial de la Salud. 2003. Efectos de los plaguicidas en la salud y el ambiente en Costa Rica.
24. Myers,J., Antoniou, M., Blumberg,B., Carroll, L., Colborn, T., Everett,L., Hansen, M., Landrigan, P., Lanphear,B., Mesnage,R., Vandenberg,L., vom Saal,F., Welshons,W., Benbrook,C. 2016. Concern over use of glyphosate-based herbicides and risks associated with exposures: a consensus statement. Enviromental Health. 15:19
25. Nakae, H., Kusanagi,M., Okuyama, M., Igarashi,T. 2015. Paralytic ileus induced by glyphosate intoxication successfully treated using Kampo medicine. Acute Medicine and Surgery. 2: 214-218.

26. Niemann,L., Sieke,C., Pfeil,R., Solecki,R. 2015. A critical review of glyphosate finfings in human urine samples and comparison with exposure of operators and consumers. Journal fur Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 10 (1): 3-12
27. ONU. 2017. Informe de la Relatora Especial sobre el derecho a la alimentación. A/HRC/34/48
28. Orsi,L., Delabre,L., Monnereau, A., Delval,P., Bertou,C., Fenaux,C., Marit, G, Soubeyran,P., Huguet, F., Milpied,N, Leporrier, M., Hemon,D., Troussard,X., Clavel, J. 2009. Occupational exposure to pesticides and lymphoid neoplasms among men: results of a French case-control study. Occup Environ Med 66 (5): 291-8.
29. PPDB. 2017. Glyphosate (Ref: MON 0573). Pesticide Properties DataBase, University of Hertfordshire. Recuperado de: https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/index.htm
30. Rodríguez,J., Rodeiro,I. 2014. El sistema citocromo P450 y el metabolismo de xenobióticos. Revista Cubanma de Farmacia. 48(2): 495-507.
31. Seneff, S., Swanson,N.,Li, C.,2015. Aluminium and Glyphosate Can Synergistically Induce Pineal Gland Pathology: Connection to Gut Dysbiosis and Neurological Disease. Agricultural Sciences. 6, 42-70.
32. Stella, J., Ryan,M. 2004. Glyphosate herbicide formulation: A potentially lethal ingestion. Emergency Medicine Australasia. 16: 235-239.
33. Talbot,A., Shiaw,M., Huang,J., Yang, S., Goo, T., Wang, S., Chen, C., Sanford, T. 1991.
34. Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide (´Rounduo´): a review of 93 cases. Hum Exp Toxicol.10 (1):1-8.
35. Ramírez-Muñoz, F., Bravo-Durán,V. 2017. Uso del herbicida glifosato en Costa Rica en el período 2007 a 2015. Uniciencia.31, 59-72.
36. Rondón,I., Marín, G., Chacón, R., Naranjo, L., Pardo, D., Eslava, P. 2012. El glifosato (Roundup) y Cosmoflux 411F inducen estrés oxidativo en cachama blanca (Piaractus brachypomus). Orinoquia Suplemento- Universidad de los Llanos- Villavicencio,Meta. Colombia. 16 (2): 162-176.
37. Klátyik, S., Bohus, P., Darvas,B., Székács, A.2017. Authorization and Toxicity of Veterinary Drugs and Plant Protection Products: Residues of the Active Ingredients in Food and Feed and Toxicity Problems Related to Adjuvants. Frontiers in Veterinary Science. 4,146.
38. Kruger,M., Schrodl., Neuhaus, J., Shehata, A. 2013. Field Investigations of Glyphosate in Urine of Danish Cows. Journal of Environmental and Analytical Toxicology. 3 (5):1-7.
39. Jaenisch, R., Bird, A. 2003. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and enviromental signal. Nature Genetics 33, 245-254.
40. Eslava,P., Ramírez,W., Rondón,I. 2007. Sobre los efectos del glifosato y sus mezclas: impacto en peces nativos. Instituto de Acuicultura de los Llanos-IALL-Instituto de Investigaciones de la Orinoquia Colombiana-OIIOC-Universidad de los Llanos.

41. Piccolo, A., Celano, G., Arienzo, M., Mirabella, A., 1994. Adsorption and desorption on glyphosate in some European soils. J. Environ. Sci. Health B. 29
42. Paz-y-Miño,C., López, A. 2011. Glifosato. Génética, Salud y Ambiente.
43. Salager, J., Fernández, A. 2004. Surfactantes. Cuaderno FIRP S304-PP: Módulo de enseñanza en fenómenos interfaciales.
44. Salazar,N., Aldana, M. 2011. Herbicida Glifosato: usos, toxicidad y regulación. Revista de Ciencias Biológicas y de la Salud (BIOtecnia) la Universidad de Sonora. 8 (2) 23-28.
45. Samsel,A., Seneff,S. 2013. Glyphosate´s Supression of Cytochrome P450 Enzymes and Amino Acid Biosynthesis by the Gut Microbiome: Pathways to Modern Diseases. Entropy.15: 1416-1463
46. Samsel, A., Seneff,S. 2015. Glyphosate, pathways to modern deseases III: Manganese, neurological deseases, and associated pathologies. Surgical Neurology International.6:45.
47. Semanario Universidad, 23 de octubre 2018
48. Solano, Z. 2018. Compromisos del sector azucarero con Certificación BONSUCRO. VII CONGRESO TECNOLÓGICO del Departamento de Investigación y Extensión de la Caña de Azúcar; Liga Agrícola Industrial de la Caña de Azúcar (LAICA). Del 29 al 31 de agosto de 2018.
49. Walsh, L., McCornick, C., Martin,C., Stocco,D. 2000. Roundup Inhibits Steroidogenesis by Disrupting Steroidogenic Acute Regulatory (StAR) Protein Expression. Enviromental Health Perspectives. 108, 769-776.
50. Vandenberg,L., Blumberg,B., Antoniou, M., Benbrook,C., Carroll,L.,Colborn, T., Everett, L., Hansen, M., Landrigan, P., Lanphear, B., Mesnage, R., von Saal, F., Welshons, W., Myers,J. 2017. Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides? J epidemiol Community Health 0:1-6
51. Welshons,W., Myers,J. 2017. It is time to reassess current safety standards of glyphosate-base herbicides? J Epidemiol Community Health 0, 1-6.
52. Williams,G., Kroes, R., Munro,I. 2000. Sakety Evaluation and Risk Assessment of the Herbicide Roundup and its Active Ingredient, Glyphosate, for Humans. Regulatory Toxicology and Pharmacology. 31, 117-165
53. Wunnapuk,K., Gobe,G., Endre,Z., Peake,F., Grice,J., Roberts,M., Bucley,N., Liu,X. 2014. Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers. Toxicology Letters. 225 (1): 192-200.

EXPERTOS CONSULTADOS

1. MD, MSc, Ph.D Teresa Rodríguez. Charla: Cáncer y plaguicidas. 24 de octubre de 2017

2. Lic. Fernando Ramírez. Charla: Glifosato. 7 de noviembre de 2017
3. MSc Eduardo Mdrigal. Charla: Evaluación de riesgo de plaguicidas para humanos. 7 de noviembre de 2017

ANEXO 3
0000655

DECRETO EJECUTIVO N° S-MINAE-MTSS

EL PRESIDENTE DE LA REPÚBLICA, EL MINISTRO DE SALUD,

EL MINISTRO DE AMBIENTE Y ENERGÍA Y

EL MINISTRO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL

En uso de las facultades que les confieren los artículos 46 párrafo segundo, 50 ,66, 140, incisos 3) y 18) de la Constitución Política; artículo 25 inciso1), 27 inciso 1) y 28 párrafo segundo inciso b) de la Ley N° 6227 "Ley General de la Administración Pública" del 2 de mayo de 1978; artículo 1 y 2 de la Ley N° 5395 "Ley General de Salud" del 30 de octubre de 1973; artículos 43 y 44 de la Ley N° 8839 "Ley para la Gestión Integral de Residuos"; Ley N° 8220 " Ley de Protección al Ciudadano del Exceso de Requisitos y Trámites Administrativos del 4 de marzo del 2002; artículo 100 y 128 de la Ley N° 7317 "Ley de Conservación de la Vida Silvestre" del 30 de octubre de 1992; artículo 1, 3 inciso 1 y 33 de la Ley N° 7575 "Ley Forestal" del 13 de febrero de 1996; artículo 1,31, y 32 de la Ley N° 276 de 27 de agosto de 1942 "Ley de Aguas"; artículo 1, 2, 3, 10 inciso 1, y 11, incisos 1 y 2 de la Ley N° 7788 "Ley de Biodiversidad" del 30 de abril de 1998; artículo 1, 2, 3, 4, 41, 42, 50, 51, 53 inciso c), 59, 60, 61, 64, 67, 68, 69, y 73 de la Ley N° 7554, "Ley Orgánica del Ambiente" del 4 de octubre de 1995; artículo 2, inciso b) de la Ley N° 5412 "Ley Orgánica del Ministerio de Salud", del 8 de noviembre de 1973; Ley N° 7779 "Ley de Uso, Manejo y Conservación de Suelos" del 30 de abril de 1998 y artículo 294 del Código de Trabajo, reformados mediante artículo 1° de la Ley N° 6727 del 9 de marzo de 1982;

CONSIDERANDO

1. Que el artículo 50 de la Constitución Política de Costa Rica establece que toda persona tiene derecho a un ambiente sano y ecológicamente equilibrado; y que el Estado garantizará, defenderá y preservará ese derecho.

2. Que la salud es un bien de interés público y por ende tutelado por el Estado.

3. Que de conformidad con el artículo 252 de la Ley General de Salud, el Ministerio de Salud, en resguardo de la salud de las personas podrá negar el permiso para importar, fabricar, comercializar o suministrar sustancias, mezclas de sustancias, productos o mezclas de productos excesivamente tóxicos o capaces de causar daños serios a las personas o animales útiles o inofensivos al hombre u objetos o bienes que pudieren causar accidentes repetidos o que hayan sido declarados peligrosos por el Ministerio.

4. Que el artículo 294 del Código de Trabajo establece que el Consejo de Salud Ocupacional determinará cuáles trabajos o centros de trabajo son insalubres y cuáles son peligrosos; además, establecerá de cuál tipo o clase de sustancias queda prohibida la elaboración o distribución, o si éstas se restringen o someten a determinados requisitos especiales.

5. Que los recursos naturales son patrimonio del Estado por lo cual deben resguardarse en beneficio de la presente y futuras generaciones.

6. Que se conformó una a Comisión Interministerial de estudio sobre los efectos a la salud y al ambiente de las formulaciones con Glifosato, conformado por la Unidad de Normalización de los Sistemas de Salud en Ambiente Humano del Ministerio de Salud, la Dirección de Gestión de Calidad Ambiental (DIGECA) del Ministerio de Ambiente y Energía, el Servicio Fitosanitario del Estado del Ministerio de Agricultura y Ganadería, el Consejo de Salud Ocupacional del Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, la Defensoría de los Habitantes de la República y el Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica.

7. Que los productos que contienen glifosato (N-fosfometilglicina) en sus formulaciones constituyen herbicidas de amplio espectro que se aplican y se absorben por las hojas (foliar), así como de forma post-emergente, y al ser de acción total, es ampliamente utilizado para el control de plantas herbáceas y leñosas, aplicado con métodos de aspersión aérea o terrestre.

8. Que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), organismo dependiente de la Organización Mundial de la Salud (OMS), reúne a grupos de expertos internacionales para detectar, examinar y preparar revisiones críticas, evaluando evidencia relevante y pública de cada sustancia y decide sobre el nivel de evidencia científica que apoya el potencial de un agente para causar o no cáncer en un amplio rango de exposiciones humanas, lo que queda plasmado en el programa de monografías que constituyen un referente mundial para la toma de decisiones de los Estados.

9. Que el 20 de marzo del 2015 la IARC/OMS aumentó la calificación de riesgo para la salud humana del glifosato, incorporándolo a la lista de sustancias "probablemente carcinógenas para el ser humano" del grupo 2A, que se utiliza cuando hay pruebas indicativas de carcinogenicidad en seres humanos y suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales de experimentación, quedando esta comunicación editada primero como resumen en la revista especializada "The Lancet Oncology" y luego de forma completa en la Monografía número 112 de la IARC/OMS.

10. Que la IARC/OMS evidenció que en estudios de casos y controles en personas expuestas ocupacionalmente a productos que contienen glifosato, en los EEUU, Canadá y Suiza, éstas resultaron con riesgo aumentado para linfoma no Hodgkin (LNH).

11. Que en los estudios en roedores de laboratorio revisados por la IARC/OMS se observó que productos conteniendo glifosato indujeron una tendencia positiva en la incidencia de un tumor raro, el carcinoma de túbulos renales y de hemangiosarcoma; aumentaron el adenoma de células de islotes pancreáticos y promovieron tumores de piel, linfoma maligno, tumores renales, carcinoma pancreático, adenoma hepático, adenoma tiroideo de células C (IARC, 2015, Clausing, 2017).

12. Que en estudios de marcadores en mamíferos y células animales in vitro revisados por la IARC/OMS, los productos conteniendo el glifosato indujeron daño cromosómico y en el ADN. (Monografía 112 IARC, 2015)

13. Que un estudio revisado por IARC/OMS reportó aumento en los marcadores sanguíneos de daño cromosómico (micronúcleo) en población residente de varias comunidades luego del asperjado de formulaciones de glifosato. (Paz-y-Miño, C., López, A. 2011)

14. Que en estudios revisados por IARC/OMS, productos conteniendo glifosato y su metabolito AMPA (ácido aminometilfosfónico), indujeron estrés oxidativo en roedores y en estudios in vitro. (Monografía 112 IARC, 2015)

15. Que estudios de laboratorio en líneas celulares humanas expuestas a formulaciones de glifosato evidencian que las células epiteliales derivadas de la boca y garganta son susceptibles a daño citotóxico y de ADN, encontrándose efectos genotóxicos después de exposiciones cortas a diluciones menores de las indicadas en agricultura, lo que indica que es posible que este agente pueda causar daño al ADN de los individuos expuestos por inhalación (Koller et al., 2012); y que dosis consideradas inocuas para el ser humano, resultan disruptores endócrinos, citotóxicas, daños en el ADN (Gasnier et al., 2009, Benachor et al., 2009, Myers et al., 2016), citotóxico a través de alteraciones de la enzima succinato deshidrogenasa y tóxico para células mononucleares de la sangre (Martínez et al., 2007).

16. Asimismo, que en estudios se describe citotoxicidad y muerte en líneas celulares embrionarias de riñón humano (Defarge et al., 2018) y aumento en la expresión de líneas celulares con cáncer de mama, después de exposiciones breves y bajas de formulaciones de glifosato (Székás et al., 2017).

17. Que el potencial de daño agudo a la salud humana por productos que contienen glifosato se ha comprobado ampliamente a raíz de los estudios de intoxicaciones deliberadas, que presentan un amplio rango de manifestaciones clínicas dosis-dependientes, que van desde irritación de conjuntivas, piel y garganta con dosis menores, hasta efectos corrosivos del tubo digestivo, disfunción renal y hepática, shock y fallo respiratorio (Talbot et al. 1991, Bradberry et al., 2004, Chen et al., 2009, Stella et al 2004, Thakur et al., 2014).

18. Que la exposición del ciudadano común a productos que contienen glifosato es extendida y recurrente, ya que los residuos están en los alimentos (por estar expuestos a aspersiones precosecha); y además por ser un herbicida sistémico éste no puede ser removido de los alimentos por medio de lavado, pelado o procesado (Mesnage et al., 2015, Watts et al, 2016, Cuhra et al., 2016).

19. Que estudios científicos en América Latina han empezado a revelar numerosos efectos agudos y crónicos de productos que contienen glifosato, sobre todo en trabajadores y vecinos de plantación, más evidentes como resultado de la aplicación aérea (Watts et al, 2016).

20. Que el Centro Nacional de Control de Intoxicaciones de la CCSS reporta entre los años 2013 y 2015 un total de 367 intoxicaciones por productos que contienen glifosato, estando durante este lapso dicha sustancia entre las primeras tres causantes de intoxicaciones por plaguicidas.

21. Que los productos que contienen glifosato son los herbicidas de mayor uso en el país según datos proporcionados por el Servicio Fitosanitario del Estado (SFE, 2012 al 2016).

22. Que el uso extendido e intensivo en múltiples cultivos puede conferir resistencia genéticamente inducida a otras especies vegetales, así como a una pérdida de biodiversidad, debido a su impacto en especies sensibles, en particular aquellos en la base de la cadena trófica como son las especies vegetales. ((Ramírez et al., 2017).

23. Que existe evidencia que indica que productos que contienen glifosato, por su acción sobre la ruta metabólica del shikimato, pueden afectar bacterias y hongos, además de especies vegetales, disminuyendo potencialmente la biodiversidad. (Sáenz et al., 2009, y Bortoli et al., 2012)

24. Que estudios indican que diversos productos que contienen glifosato pueden presentar contaminantes con metales pesados, tales como cromo, cadmio, arsénico, plomo, que son dañinas para el ambiente y la salud humana. (Defarge et al, 2018)

25. Que estudios de líneas celulares en especies de laboratorio expuestas a productos que contienen glifosato evidencian que hay afectación en la regulación del ciclo celular de óvulos fecundados de erizos de mar, modificaciones como la inestabilidad genética, que está en las primeras etapas que conducen al cáncer. Lo descrito sucede con dosis menores a las utilizadas en agricultura y afecta la enzima CDK1/ciclin B, también presente en humanos (Marc et al., 2002).

26. Que en la Evaluación del Riesgo del glifosato elaborada por la Comisión Interministerial para el estudio de los efectos a la Salud y al Ambiente de las formulaciones con glifosato, se concluye que este herbicida califica como Plaguicida Altamente Peligroso (PAP), con base en el criterio de la IARC y aplicando el criterio de identificación No. 8 de la FAO/OMS, de conformidad con lo acordado en la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre Manejo de Plaguicidas (2008) .

27. Que el Código Internacional de Conducta en el Manejo de Plaguicidas de la FAO/OMS (2016) en sus artículos 1.2, 3.6, 6.1.1 y 7.5; indica que la prohibición de importación, distribución, venta y compra de Plaguicidas Altamente Peligrosos puede ser considerada si la valoración del riesgo, medidas de mitigación del riesgo, y medidas de buenas prácticas de mercado son insuficientes para asegurar que el producto pueda ser manejado sin riesgo inaceptable para humanos y el ambiente.

28. Que, en beneficio y protección de la salud de las personas, el Estado debe regular las sustancias químicas o afines para uso agrícola de forma que sean manejadas correcta y razonablemente y no generen riesgos para la salud humana y el ambiente; lo que hace necesario y oportuno prohibir el uso del glifosato y sus sales.

29. Que a fin de cumplir con el deber de protección de la salud pública, el principio precautorio ambiental contenido en el artículo 11, incisos 1 y 2 de la Ley N° 7788, Ley de Biodiversidad y el artículo 5, inciso e) de la Ley N° 8839, Ley para la Gestión Integral de Residuos, y las mejores prácticas agrícolas, se hace necesario y oportuno prohibir el uso del glifosato, sus sales y formulaciones que las contengan, en particular

considerando que existen alternativas químicas y no químicas a dichas sustancias.

30. Que se procedió a llenar el Formulario de Evaluación Costo Beneficio Sección I denominada Control Previo de Mejora Regulatoria, siendo que el mismo dio un resultado negativo y la propuesta no contiene trámites ni requisitos.

Por tanto,

DECRETAN:

PROHIBICIÓN DE LA IMPORTACIÓN, FABRICACIÓN, COMERCIALIZACIÒN Y SUMINISTRO DE INGREDIENTES ACTIVOS GRADO TÈCNICO, SUS SALES Y PRODUCTOS FORMULADOS QUE CONTENGANEL INGREDIENTE ACTIVO N-(FOSFONOMETIL)GLICINA (GLIFOSATO)

Artículo 1º.- Objetivo y alcance. El presente decreto tiene por objetivo prohibir la importación, fabricación, comercialización y suministro de ingredientes activos grado técnico, sus sales y productos formulados que contengan el ingrediente activo N-(fosfonometil)glicina (Glifosato) en todo el territorio nacional

Se excluyen de la aplicación del presente reglamento los reactivos químicos conteniendo N-(fosfonometil)glicina utilizados para estándares analíticos.

Artículo 2°- Los ministerios de Trabajo y Seguridad Social, de Salud y de Ambiente y Energía; velarán por el cumplimiento de estas disposiciones en el marco de sus competencias.

Artículo 3°- El incumplimiento de las disposiciones establecidas en el presente Decreto dará lugar a la aplicación de las medidas sanitarias especiales que señala la Ley General de Salud, la Ley de Gestión Integral de Residuos, la Ley Orgánica del Ambiente, sin perjuicio del resto de sanciones establecidas en la legislación nacional.

TRANSITORIO PRIMERO: Las personas físicas o jurídicas que importen, fabriquen, comercialicen y suministren ingredientes activos grado técnico, sus sales y productos formulados que contengan el ingrediente activo N-(fosfonometil)glicina (glifosato) tendrán un plazo improrrogable de 18 meses, contados a partir de la publicación de este Decreto en el Diario Oficial *La Gaceta* para agotar sus existencias en el mercado nacional.

Dentro de este plazo, las personas físicas o jurídicas que importen, fabriquen y elaboren productos que contengan N-(fosfonometil)glicina, tendrán un plazo improrrogable de 12 meses, contados a partir de la publicación de este Decreto en el Diario Oficial La Gaceta para realizar dicha actividad. Transcurrido los 12 meses, las empresas que distribuyan, comercialicen o suministren productos que contengan glifosato, tendrán seis meses adicionales para agotar sus existencias.

Las empresas dueñas del producto deberán hacerse responsables de los inventarios existentes en el territorio nacional y proceder a su disposición final o redestino, de conformidad con la legislación nacional y convenios internacionales.

Vencido el plazo de los 18 meses, el Ministerio de Salud procederá a incautar las existencias, cuyos costos de disposición final deberán ser cubiertos por el dueño del producto al que le fue incautado.

Artículo 4.- Rige a partir de su publicación.

Dado en la Presidencia de la República. - San José, a los XXX días del mes de XXX del dos mil diecinueve.

LUIS CARLOS ALVARADO QUESADA

PRESIDENTE

DANIEL SALAS PERAZA

MINISTRO DE SALUD

CARLOS RODRIGUEZ ECHANDI

MINISTRO DE AMBIENTE Y ENERGÍA

STEVEN NÚÑEZ RÍMOLO

MINISTRO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL

DEFENSORIA DE LOS HABITANTES
DIRECCION DE CALIDAD DE VIDA
RECIBIDO
Fecha: 15/01/19
Firma: Mª Eloísa Muñoz L.