

La relación entre el glifosato y el cáncer

El informe argentino del Instituto Nacional del Cáncer

Buenos Aires y Tandil – 15 de enero de 2021

Marcos Filardi*

Claudio Lowy**

Abogado de derechos humanos y soberanía alimentaria, integrante de Calisa Nutrición UBA, Museo del Hambre, REDASA, Colectivo de Derechos Humanos Yopoi, UCCSNAL y UAC.

Cuando el IARC emitió el informe que clasificaba al principio activo glifosato como clase 2 A probablemente Cancerígeno, se desató una feroz campaña desde las corporaciones empresarias vinculadas a su producción y uso destinado a desacreditarlo, que comprometió también a instituciones públicas, académicas y organismos de investigación que promueven el sistema productivo agrícola que los utiliza.

Con fecha 19 de febrero de 2019, el abogado de derechos humanos y soberanía alimentaria Marcos Filardi presentó una Solicitud de Acceso a la Información Pública a la Secretaría de Gobierno de Salud¹.

Título de la solicitud: Informe del Instituto Nacional del Cáncer sobre Agroquímicos y Cáncer

Descripción de la Solicitud: Solicito una copia del informe realizado en el año 2015 por el Instituto Nacional del Cáncer sobre agroquímicos y cáncer.

Dependencia a la que solicita información: Secretaría de Gobierno de Salud

Observaciones: Instituto Nacional del Cáncer

El 22 de abril del mismo año, con la firma de la Directora del Instituto Nacional del Cáncer Julia Ismael, fue emitida la Providencia dirigida a la Dirección Nacional de Acceso a la Información Pública², cuyo escueto y muy preciso contenido expresa:

Por medio de la presente, y en documento embebido, se remite la información solicitada, sobre agroquímicos y cáncer. –

El término documento embebido amerita su aclaración. El sitio oficial de la Jefatura de Gabinete de Ministros³ señala:

Los archivos embebidos son documentos incluidos en el documento oficial como adjuntos dentro del archivo PDF generado, una vez que el documento se firma respetando su extensión original.

Los archivos de trabajo son documentos que acompañan al documento oficial, pero no forman parte del mismo. Estos archivos se utilizarán únicamente como complemento informativo o aclaratorio del documento oficial, pero no serán oficiales (no tendrán firma).

¹ Ver Anexo 1

² Ver Anexo 2

³ <https://www.argentina.gob.ar/jefatura/innovacion-publica/administrativa/gde/preguntasfrecuentes#idd6>

Se recomienda que no excedan los 50 megabytes de peso para garantizar la carga correcta de la información.

Así, el documento enviado es una respuesta oficial que forma parte de la respuesta a la solicitud presentada.

Veamos el contenido del documento embebido en la providencia firmada por Julia Ismael, la Directora del Instituto Nacional del Cáncer

GLIFOSATO - GRUPO 2A Síntesis y comentarios sobre el Informe 112 de IARC – OMS Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer

El documento enviado en respuesta al pedido de informe lleva por título el mismo que está indicado arriba. Fue elaborado por el Equipo de trabajo de Ambiente y Carcinogénesis del Instituto Nacional del Cáncer. (Ver Anexo 3)

El documento, en forma de presentación y con formato PDF, resume la Monografía 112 del IARC, y va haciendo comentarios a lo largo de la presentación

Al final, el informe del INC presenta un resumen de la Evaluación carcinogénica realizada por el IARC, y los fundamentos sobre los que esa evaluación se sustenta. Dice

6. Evaluación

6.1 CANCER EN HUMANOS: Es limitada la evidencia en humanos sobre la carcinogenicidad del glifosato. Se observó una asociación positiva para el riesgo de LINFOMA NO-HODGKIN y exposición al glifosato.

6.2 CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL: Hay suficiente evidencia en animales de experimentación de la carcinogenicidad del glifosato.

6.3 EVALUACIÓN GENERAL: El glifosato es probablemente carcinógeno para humanos (Grupo 2-A).

Y al final, el documento señala los fundamentos de esta clasificación carcinogénica

FUNDAMENTOS

El grupo de trabajo destaca que para la evaluación final, la información sobre mecanismos y otros datos relevantes sustentan la clasificación 2A para el glifosato.

Además de la evidencia limitada de su carcinogenicidad en humanos y de la suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales experimentales, hay **fuerte evidencia indicativa de que el glifosato puede operar con dos características claves de conocidos carcinógenos humanos, y que éstos pueden actuar en humanos.**

1- Fuerte evidencia indica que la exposición a glifosato o formulaciones a base de éste es genotóxico, basado en estudios en humanos in vitro y en estudios en animales experimentales. En un estudio realizado a comunidades de individuos expuestos a productos en base a glifosato se encontró daño cromosómico en células de la sangre (formación de micronúcleos). Los marcadores de daño fueron significativamente mayores después de la exposición.

2- Fuerte evidencia indica que el glifosato, formulaciones a base de éste y AMPA pueden inducir estrés oxidativo, basado en estudios en animales experimentales y en estudios en

humanos invitro. Estudios en especies acuáticas dan evidencia adicional de estrés oxidativo inducido por glifosato.

Todo lo cual implica un reconocimiento oficial, por parte del Instituto Nacional del Cáncer de la República Argentina, de la validez y cientificidad del informe del IARC, incluidas sus conclusiones y los fundamentos de esas conclusiones indicadas arriba.

*Marcos Filardi. Abogado de derechos humanos y soberanía alimentaria, integrante de Calisa Nutrición UBA, Museo del Hambre, REDASA, Colectivo de Derechos Humanos Yopoi, UCCSNAL y UAC.

**Claudio Lowy. Ingeniero Forestal (UNLP), Master en Desarrollo Humano Sostenible (Cátedra UNESCO, Universidad de Girona). Dr. en Ciencias Sociales (UBA). Coordinador del Nodo Tandil de la Organización Ambientalista Bios (Asociación Civil). Integrante de UCCSNAL y de la SAAE

Anexo 1: Pedido de Informe al Instituto Nacional del Cáncer



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Form. de Solicitud de Acceso a la info. pública

Número:

Referencia: Carátula Variable EX-2019-10283510- -APN-DNAIP#AAIP

Solicitud de Acceso a la Información Pública

Título de la solicitud: Informe del Instituto Nacional del Cáncer sobre Agroquímicos y Cáncer

Descripción de la Solicitud

Descripción de la Solicitud: Solicito una copia del informe realizado en el año 2015 por el Instituto Nacional del Cáncer sobre agroquímicos y cáncer.

Dependencia a la que solicita información: Secretaría de Gobierno de Salud

Observaciones: Instituto Nacional del Cáncer

Información opcional (ésta información es estadística y nos sirve para conocer mejor a nuestros usuarios)

¿Cuál es tu perfil?:

Anexo 2: Respuesta del Instituto Nacional de Cáncer



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Providencia

Número:

Referencia: Información sobre agroquímicos y cáncer

A Dirección Nacional
de Acceso a la Información Pública

S _____ / _____ D

Por medio de la presente, y en documento embebido, se remite la información solicitada, sobre agroquímicos y cáncer.-

Anexo 3: Documento embebido en la respuesta al pedido de informe

Síntesis y comentarios sobre el Informe 112 del IARC – OMS

(Observación: por una razón de economía de espacio, cuando el contenido de las páginas del documento de síntesis del INC lo permite, se ubican dos por cada una de este anexo)



GLIFOSATO - Clasificación 2-A de la IARC

GLIFOSATO - Grupo 2-A

Esta clasificación de la IARC corresponde a los agentes que **son probablemente cancerígenos para humanos** porque existe **evidencia limitada de asociación en humanos, y evidencia suficiente de asociación en animales de experimentación.**

«Hay evidencia limitada de carcinogenicidad del glifosato en humanos para linfoma No Hodgkin y evidencia convincente de que puede causar cáncer en animales de laboratorio.»

Informe IARC 112

La clasificación de la IARC no supone ninguna prohibición sobre el uso de esa sustancia, definición que corresponde a las autoridades estatales y otros organismos internacionales.

INC
INSTITUTO
NACIONAL
del CÁNCER

Link informe completo: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol112/index.php>

GLIFOSATO - Clasificación 2-A de la IARC

La IARC no define el "riesgo" o probabilidad de daño a seres humanos sino que considera la fuerza de la evidencia científica para establecer la posible o probable asociación con Cáncer.

GRUPO 1 CANCERÍGENO para seres humanos	GRUPO 2A PROBABLEMENTE cancerígeno para humanos	GRUPO 2B POSIBLEMENTE cancerígeno para humanos	GRUPO 3 no clasificable por cancerogenicidad	GRUPO 4 PROBABLEMENTE NO cancerígeno para los seres humanos
EVIDENCIA PROBADA de asociación entre un agente y el cáncer en humanos	Evidencia limitada de asociación en humanos pero pruebas suficientes con animales de experimentación	Evidencia limitada de asociación en humanos y pruebas insuficientes de asociación en animales	Por la evidencia e información científica disponible no es posible clasificar como agente cancerígeno	Existen pruebas para demostrar que el agente no está asociado con el cáncer en seres humanos
EJ: Bebidas alcohólicas, Arsénico, Benceno, formaldehído, radiación ionizante, consumo de Tabaco	EJ: Exposición ocupacional de peluquerías por petróleo refinado, gases de combustión de automotores, lámparas bronceadoras	EJ: Café, combustible Diesel, exposición ocupacional de limpieza en seco, bomberos, fabricación textil, Polvos de talco higiénico		CAPROLACTAMA, altamente tóxico pero no entra en esta clasificación de riesgo de cáncer.
117 agentes identificados	74 agentes identificados	287 agentes identificados	503 agentes identificados	1 agente identificado

El Glifosato cambió de categoría



Listado de agentes según su clasificación: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

GLIFOSATO - Clasificación 2-A de la IARC

- El informe expone la evidencia que indica que el glifosato es **genotóxico** y produce **estrés oxidativo**, suponiendo un riesgo o un probable efecto en la salud.
- El equipo de trabajo consideró **más de 260 trabajos** publicados en la literatura científica e informes oficiales de acceso público.
- De los estudios epidemiológicos de riesgo de cáncer en humanos asociado a la exposición a glifosato, se destacan un estudio de cohortes de salud agrícola –AHS (que fue base de numerosos estudios) y 2 estudios de casos y controles de USA y Canadá por el tamaño de las muestras.
- En la misma línea de investigación, la IARC clasificó a los pesticidas **Malatión** y **Diazinón como 2-A**, y al Tetrachlrvinphos y Parathión como 2-B, aunque hasta el momento el informe publicado comprende sólo al Glifosato.



SÍNTESIS DEL INFORME



IARC - International Agency for Research on Cancer
Organización Mundial de la Salud

Informe 112 – GLIFOSATO

Clasificado como producto del GRUPO 2A



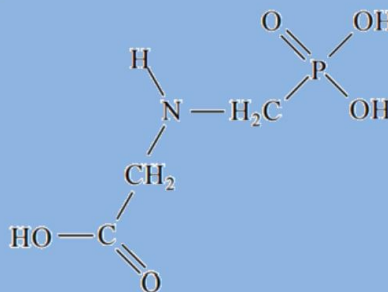
RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.1 IDENTIFICACIÓN DEL AGENTE

PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICAS DE LA SUSTANCIA PURA

- Ácido incoloro, inodoro, cristalino y sólido.
- El ácido presenta solubilidad media en agua (a 11,6 g/L y 25°C) y es insoluble en solventes orgánicos comunes como acetona, etanol y xileno.
- No se hidroliza o se oxida fácilmente en el campo .
- Se descompone por calentamiento, produciendo humos tóxicos que incluyen óxidos de nitrógeno y óxidos de fósforo.

Formula estructural y molecular
y masa molecular



Molecular formula: $C_3H_8NO_5P$
Relative molecular mass: 169.07



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.2 PRODUCCIÓN y USO

En este tono se incluyó información
de contextualización de Argentina

- Herbicida no selectivo, de amplio espectro: **Suprime todo tipo de plantas** con eficiencia (hierbas, plantas perennes, enredaderas, arbustos y árboles). En bajas dosis es un regulador del crecimiento y disecante de plantas. **Permite la siembra directa, técnica que revolucionó la forma y tiempos de producción agrícola.**
- Permitió un aumento de la producción agrícola combinando las semillas genéticamente modificadas (GM) resistentes al glifosato – principalmente en soja, maíz, algodón. **En Argentina se utiliza desde mediados de los 90', principalmente en soja (GM) y en la preparación de suelos para todos los cultivos.**
- Tiene usos no asociado a la actividad agrícola en todo el mundo. Hay reportados más de 750 productos en oferta con glifosato sólo en EEUU (productos en base a glifosato, que contienen en su formulación otros activos). Tiene diversos usos en los hogares para combatir malezas de jardín.
- Otros usos: Permite controlar especies invasivas para proteger humedales y se usó en la lucha contra la cocaína, mediante pulverización aérea de zonas de posibles plantación. **En Argentina se utiliza para mantener libre de hierbas el área de las vías del ferrocarril.**



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.2 PRODUCCIÓN y USO

- Se comenzó a utilizar en los 70', pero su utilización tuvo un salto decisivo a partir de la introducción de semillas genéticamente modificadas (1996), y no paró de incrementarse hasta ser el herbicida más utilizado en el mundo.
- Se presentó como un «**herbicida ecológico**» porque inhibe el crecimiento de la hierba, generando un colchón de residuo vegetal que protege el suelo (evitando la erosión del suelo que generaba el sistema de labranza convencional). También se promocionaba su baja toxicidad
- 28 países adoptaron cultivos biotecnológicos: EEUU lidera el consumo con 73 millones de has cultivadas con variedades transgénicas, seguido por BRASIL con 42 millones de has y **ARGENTINA con 24 millones de has** (se estima que implica una utilización mayor a **200 millones de litros de glifosato al año**).
- Su intensa y constante utilización ha desatado la capacidad de resistencia en algunas hierbas, reduciendo su eficiencia en el control de malezas, impulsando la utilización del glifosato mezclado con otros productos tóxicos. **Estas mezclas dificultan aun más la estimación de riesgos.**



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.2 PRODUCCIÓN y USO

- Se produce en Estados Unidos, Europa, Australia y en China entre otros, aunque EEUU sigue siendo el mayor productor (la patente original se mantuvo resguardada hasta 1991 fuera de EEUU y hasta el 2000 en EEUU). **En el año 2000 se inauguró en Argentina una de las principales plantas de producción de glifosato de Latinoamérica (la planta de Monsanto, en la ciudad de Zárate).**
- Existen **91** productores en **20** países y está registrado en **130** países más (hasta 2010) **Productores:** 53 en China, 9 en India, 5 en Estados Unidos y otros en Australia, Canadá, Chipre, Egipto, Alemania, Guatemala, Hungría, Israel, Malasia, México, Singapur, España, Taiwán, Tailandia, Turquía, Inglaterra y Venezuela.
- **Volumen de producción:** 720.000 Ton. (estimación de producción global – 2012)
- El **abastecimiento del mercado ARGENTINO** está liderado por Monsanto (50%), seguido por Atanor (25%) y crecientes importaciones de China (25%), a través de pequeños operadores de importación (los productos de China son altamente competitiva por su bajo costo).
- **Otros actores :** Nidera, Dow Agro-Sciences y Dupont



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.2 PRODUCCIÓN y USO

MONSANTO – Principal productor en Argentina y el mundo

- En el 2000 inaugura la planta de Zárate de producción de Roundup-Glifosato, con una capacidad de producción de 100.000 toneladas por año (120 millones de litros). Hasta ese momento lo importaba de EEUU.
 - 1956 abren la 1er Fábrica en Zárate, de plásticos derivados del estireno
 - 1978 abren una planta de acondicionamiento de semillas de girasol en Pergamino
 - 1980 comienzan a formular y envasar herbicidas, entre ellos el Roundup
 - 1996 se aboca a la producción de SEMILLAS Y AGROQUÍMICOS : introducción de la semilla de soja RR (Roundup Ready)
- **Abastece el 50% del mercado local y exporta** a Chile, Paraguay, Uruguay, Europa y Australia.
- Tiene plantas de investigación y desarrollo en distintas localidades del interior del país y cuenta con alrededor de **1.000 empleados directos y 5.000 temporales**.
- En 2015 Anunciaron la ampliación de la planta de Zárate, considerando a la **Argentina un territorio estratégico por tratarse del 3er productor de alimentos del mundo**.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.2 PRODUCCIÓN y USO

ADVERTENCIAS SANITARIA PARA SU REGISTRO

En EEUU se clasificó su uso como que no posee riesgo o efectos adversos en humanos o el ambiente (1993 – EPA, Agencia de Protección del Ambiente de Estados Unidos)

Comisión de la Unión Europea: coincidieron con la negativa de los efectos en humanos y animales aunque identificaron que se requiere atención para proteger posibles efectos sobre el agua subterránea (2001 - Instituto Alemán de Evaluación del Riesgo –BfR –).

REGULACIONES

El Salvador: La asamblea legislativa votó la prohibición de plaguicidas en base a glifosato (2013)

Sri Lanka: Instituyó una prohibición parcial por registrar un número creciente de casos de enfermedades renales crónicas entre trabajadores agrícolas, pero la prohibición fue levantada 2 meses después (2013)

En Argentina el **control sobre el uso de herbicidas corresponde a las jurisdicciones locales**, existiendo una multiplicidad de criterios y sistemas de control que conviven. El glifosato cuenta con la aprobación del SENASA, pero algunos municipios restringieron el uso en su territorio.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

1.4 OCURRENCIA Y EXPOSICIÓN

EXPOSICIÓN LABORAL: Se evaluaron estudios de exposición ocupacional de agricultores y trabajadores de viveros en EEUU, forestales en Canadá y Finlandia, e inspectores municipales de parques del Reino Unido. Se revisaron también estudios de medición de exposición en familiares de trabajadores rurales.

EXPOSICIÓN DE LA COMUNIDAD: El glifosato puede encontrarse en la tierra, el aire, en el agua de superficie y el agua subterránea.

AIRE: Pocos estudios midieron la concentración de glifosato en aire. Uno tomó muestras en temporada de cultivo de zonas agrícolas en USA y la frecuencia de detección de glifosato varió en un rango de 60% y 100% en el aire y muestras de lluvia.

AGUA: Puede filtrarse en aguas subterráneas aunque se cree que su tasa de lixiviación es baja. En aguas superficiales podría encontrarse por emisión directa, deposición atmosférica o adsorción de partículas del suelo de aguas de escorrentía.

ALIMENTOS: Hay estudios que **detectaron residuos** de glifosato en cereales, y uno detectó muy baja frecuencia glifosato en frutas y vegetales.

EXPOSICIÓN EN HOGARES: Uso extendido. Una encuesta sobre 246 hogares en California observó que el 14% poseía al menos un producto con glifosato.

MARCADORES BIOLÓGICOS: Estudios evaluaron la concentración de glifosato en orina de población urbana europea y población rural colombiana de áreas rociadas para la erradicación de droga.



2. CANCER EN HUMANOS

INDICE

2.1 - ESTUDIOS DE COHORTES

2.2 - ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de Linfoma no Hodgkin (NHL), mieloma múltiple (MM) y leucemia.

- 2.2.1-Linfoma No-Hodgkin: Estudios en USA, Canadá, Suecia y Europa.
- 2.2.2-Otros tipos de cáncer hematopoyéticos

2.3 - ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de cáncer en otros sitios.

- 2.3.1- Cáncer en esófago y estómago.
- 2.3.2- Cáncer en Cerebro.
- 2.3.3- Sarcomas de partes blandas.
- 2.3.4- Cáncer de próstata

2.4 - META-ANÁLISIS



2. CANCER EN HUMANOS

2.1- ESTUDIOS DE COHORTES

Estudio de salud agrícola (AHS) Exposición a glifosato y cáncer

Alavanja et al 1996, NIH 2015.

Estudio de cohortes prospectivo de cáncer y otros efectos en la salud, de una cohorte de aplicadores de pesticidas acreditados y sus esposas (en Iowa y Carolina del Norte – USA, 1993-2014).

✓ **Objetivo:** Evaluar cómo afecta la salud de poblaciones rurales la agricultura, el estilo de vida y los factores genéticos.

✓ **Instituciones participantes:** *National Cancer Institute, National Institute of Environmental Health Sciences, Environmental Protection Agency, y National Institute for Occupational Safety and Health.*

✓ Entre 1993 y 1997 se enrolaron **52.394 aplicadores privados** y **32.345 de sus esposas**. También se incluyó a **4.916 aplicadores comerciales** de pesticidas de Iowa en sus 2 primeras fases.

Es el único estudio de cohortes que reportó hallazgos hasta la actualidad sobre exposición a glifosato y riesgo de cáncer en diferentes sitios

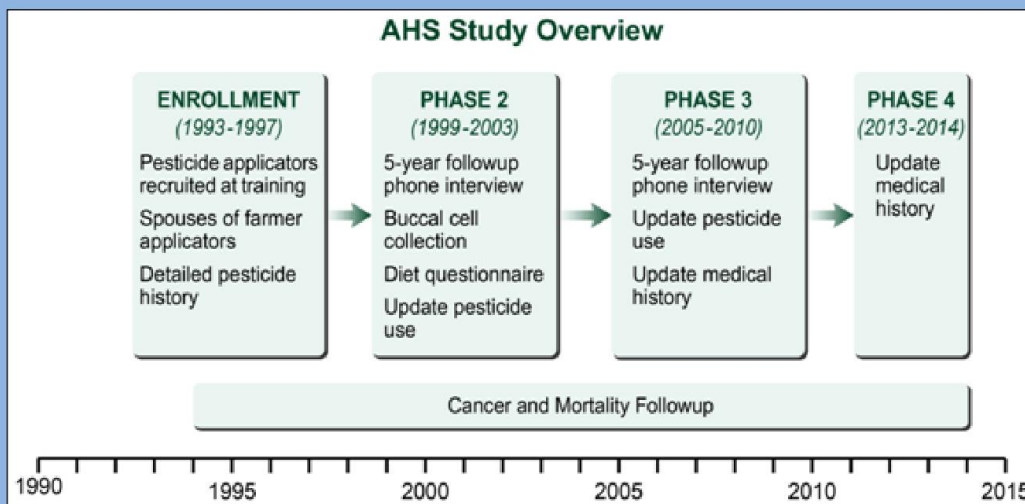


RESUMEN del INFORME 122 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.1- ESTUDIOS DE COHORTES

Estudio de salud agrícola (AHS) Exposición a glifosato y cáncer



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.1- ESTUDIOS DE COHORTES

Estudios realizados a partir de los datos del AHS
Exposición a glifosato y cáncer

- **Cáncer de próstata:** no se halló asociación significativa. (*Alavanja et al., 2003; De Roos et al., 2005a*).
- **Cáncer en otros sitios** (pulmón, melanoma, mieloma múltiple, NHL, cavidad oral, colon, recto, páncreas, riñón, bazo, próstata y leucemia): no se halló asociación con todos los tipos de cáncer combinados. (*De Roos et al., 2005a*).
- **Mieloma múltiple:** **RR= 1,1** ajustado por edad; **RR= 2,6** ajustado a otras variables (edad, fumador, otros pesticidas, consumo de alcohol, antecedentes cáncer en familia, educación). (*De Roos et al., 2005a*. * limitación: datos faltantes para el análisis por ajuste limita poder del hallazgo).



RESUMEN del INFORME 122 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.1- ESTUDIOS DE COHORTES

Estudios realizados a partir de los datos del AHS
Exposición a glifosato y cáncer

- **Cáncer en hijos de aplicadores:** El riesgo en niños de padres aplicadores de pesticidas, es mayor para todos los tipos de cáncer combinados, para todos los linfomas combinados y para NHL, comparado con la población general. El **análisis para uso de Gly: OR=0,61** en casos de uso materno y **OR=0,84** en casos de uso paterno. (*Flower et al., 2005*. * Poder limitado del análisis por ser una enfermedad muy poco frecuente).
- **Cáncer de mama:** No hubo diferencia en la incidencia de cáncer en mujeres que algunas vez aplicaron pesticidas y la población general. **RR=0,9** para mujeres que usaron alguna vez Gly; **RR=1,3** para mujeres que nunca usaron Gly pero cuyos maridos si lo hicieron. (*Engel et al., 2005*).
- **Cáncer colorectal:** Sobre más de 50 pesticidas estudiados, no se halló incidencia de cáncer colorectal. **Exposición a Gly: RR=1,2** (cáncer colorectal); **RR=1** (cáncer de colon); **RR=1,6** (cáncer rectal). (*Lee et al., 2007*).

Se evaluó el riesgo para el uso de pesticidas
en general y glifosato en particular



RESUMEN del INFORME 122 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.1- ESTUDIOS DE COHORTES

Estudios realizados a partir de los datos del AHS
Exposición a glifosato y cáncer

Estudios realizados a partir de los datos del AHS

- **Cáncer de páncreas:** (estudio de casos y controles). **OR=1,1** para personas alguna vez expuestas vs. nunca expuestas a Gly. (*Andreotti et al., 2009*).
- **Melanoma cutáneo:** No se encontró asociación. (*Dennis et al., 2010*).



RESUMEN del INFORME 122 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.2- ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de LNH, MM y leucemia.

Exposición agrícola a glifosato y riesgo de cáncer

Estudios en el medio oeste de EEUU

- Riesgo de **LNH en hombres** (Iowa y Minnesota): **OR= 1,1**. (*Cantor et al., 1992*).
- Riesgo de **mieloma múltiple** (subtipo de NHL): Riesgo mayor no significativo para agricultores vs. no agricultores (**OR=1,7**). (*Brown et al., 1993*. **poder limitado del estudio*).
- Riesgo de **LNH en hombres** (Nebraska, Kansas, Iowa y Minnesota): El uso de Gly se asoció a un **incremento en la incidencia de NHL**. (**OR=2,1*** análisis por regresión logística). (*De Roos et al., 2003*. * *Fortaleza: tamaño muestral, estudio basado en la población y realizado en áreas rurales*).

* *Estadísticamente significativo*



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.2- ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de LNH, MM y leucemia.

Exposición agrícola a glifosato y riesgo de cáncer

Estudio Canadiense

- Riesgo de **NHL** en hombres de 6 Pcias de Canadá: **OR=1,26** (ajustado por edad y provincia); **OR=1,20** (ajustado por edad, provincia y exposiciones de alto riesgo). Análisis por frecuencia de exposición: **OR= 2,12*** para exposición de >2 días /año respecto a una exposición de ≤ 2 días/ año. (*McDuffie et al., 2001*).
- Riesgo de **mieloma múltiple** (subtipo de LNH) en hombres de 6 Pcias de Canadá: **OR= 1,19**. Análisis por nivel de exposición: **OR=0,7** para "light users" (≤ 2 días/año); **OR= 2,04** para "heavy users" (>2 días/año). (*Kachuri et al., 2013*).

* Estadísticamente significativo



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.2- ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de LNH, MM y leucemia.

Exposición agrícola a glifosato y riesgo de cáncer

Estudio Sueco

- Riesgo de **leucemia de células pilosas** (subgrupo de LNH): **OR=3,1**. (*Nordstrom et al., 1998*. * poder limitado del estudio).
- Riesgo de **NHL**: **OR= 2,3** (análisis univariado) y **OR= 5,8** (análisis multivariado). (*Hardell & Eriksson, 1999*).
- Riesgo de **LNH y leucemia de células pilosas** (subtipo de NHL): **OR=3,04** (análisis univariado) y **OR= 1,85*** (análisis multivariado). (*Hardell et al., 2002*).
- Riesgo de **NHL**: **OR=2,02** (análisis univariado) y **OR= 1,51*** (análisis multivariado). Considerando exposición >10 días/año: **OR=2,36**. Con un periodo de latencia > 10 años: **OR=2,26**. Evaluando por tipo de linfoma se obtuvieron los siguientes: **OR= 1,87** para linfoma de células B; **OR= 3,35*** para SLL/CLL. (*Eriksson et al., 2008*).

* Estadísticamente significativo



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

2. CANCER EN HUMANOS

2.2- ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de LNH, MM y leucemia.

Otros estudios en Europa

- **Francia.** Exposición a glifosato y riesgo de neoplasias linfoides (NHL, HL, síndrome linfoproliferativo, mieloma múltiple): **OR=1,2**; riesgo de NHL: **OR=1**; riesgo de mieloma múltiple: **OR= 2,4**. (*Orsi et al., 2009*).
- **Rep. Checa, Francia, Alemania, Irlanda, Italia y España.** Exposición a glifosato y riesgo de Linfoma de células B: **OR= 3,1** (*Cocco et al., 2013*).

Otros tipos de cáncer hematopoyéticos

- **Francia.** Riesgo de Linfoma Hodgkin (HL) : **OR= 1,7**. (*Orsi et al., 2009*).
- **Canadá.** Riesgo de Linfoma Hodgkin (HL): **OR=1,14** (ajustado por edad y provincia). (*Karunanayake et al., 2012*).
- **Iowa & Minesota, USA.** Riesgo de leucemias **OR= 0,9**. (*Brown et al., 1990*. * poder limitado del estudio para evaluar efecto del uso de glifosato).



2. CANCER EN HUMANOS

2.3- ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES de cáncer en otros sitios

Exposición agrícola a glifosato y riesgo de cáncer

- **Cáncer de esófago y estómago.** No se halló asociación con exposición a Glifosato: **OR=0,8** para cáncer de estómago y **OR= 0,7** para cáncer de esófago (Nebraska, USA; *Lee et al., 2004b*).
- **Cáncer de cerebro (glioma).** No se halló asociación con exposición a Glifosato (Iowa, Michigan, Minnesota, Wisconsin en USA; *Ruder et al., 2004*) y **OR= 0,7** (*Carreón et al., 2005*). **OR=1,5** (Nebraska, USA; *Lee et al., 2005*).
- **Sarcoma de partes blandas.** No se halló asociación con exposición a Glifosato: **OR= 0,90** (Canadá; *Pahwa et al., 2011*).
- **Cáncer de próstata.** **OR= 1,36** (Canadá; *Band et al., 2011*).



2. CANCER EN HUMANOS

2.4- META-ANÁLISIS

Exposición agrícola a glifosato y riesgo de cáncer (LNH)

Revisión sistemática y meta-análisis para evaluar riesgo de NHL y exposición ocupacional a pesticidas, incluyendo glifosato (6 estudios):

Meta-risk ratio: 1,5. *Schinasi & Leon, 2014.*

** EL Grupo de Trabajo consideró que los estimadores mejor ajustados de 2 de los trabajos no fueron usados para este cálculo y luego de considerarlos en el meta-análisis obtuvieron:*

Meta-risk ratio: 1,3



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

INDICE

3.1 - RATONES

- 3.1.1- Administración a través de la dieta.
- 3.1.2- Inciación- Promoción.
- 3.1.3- Artículos de Revisión.

3.2 - RATAS

- 3.2.1- Administración a través de agua bebible.
- 3.2.2- Administración a través de la dieta.
- 3.2.3- Artículos de Revisión.



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

3.1 - RATONES

Administración a través de la dieta

- ***Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 24 meses. 50 machos y 50 hembras CD-1. (EPA, 1985b,1986).***

Incremento significativo en la incidencia de tumores raros en machos (**carcinoma y adenoma de túbulo renal**) con una tendencia lineal asociada a la dosis. (P=0,037 para carcinoma de túbulo renal y P= 0,034 para adenoma y carcinoma de túbulo renal combinados).

- ***Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 24 meses. 50 machos y 50 hembras CD-1. (JMPR,2006).***

Incremento en la incidencia de **hemangiosarcoma** en machos. Prueba de tendencia significativa ($p < 0,001$).

Experimentos de Iniciación-Promoción

- ***Aplicación tópica de Gly sobre el lomo. 20 machos Swiss.***

La formulación de Gly parece ser un promotor de tumores de piel en este estudio.

El Grupo de Trabajo consideró a este estudio inadecuado por su diseño, corta duración, ausencia de controles, nro limitado de animales y ausencia de examen histopatológico.



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

3.1 - RATONES

Artículos de Revisión: Greim et al., 2015

El Grupo de Trabajo no pudo evaluar los estudios mencionados en el artículo debido a la falta de información de métodos estadísticos, dosis, datos de supervivencia, exámenes histopatológicos, otros.

Incluye 5 ensayos de alimentación de largo plazo en ratones. 2 de ellos se analizaron en las secciones anteriores, los otros 3 no fueron publicados pero fueron presentados en varias oportunidades para ser registrados.

- ***50 machos y 50 hembras CD-1, alimentados con dosis crecientes de Gly durante 18 meses (1997).*** Aumento no significativo en la incidencia de adenoma y carcinoma bronquioalveolar en machos y hembras alimentados con Gly.
- ***50 machos y 50 hembras Swiss albino, alimentados con dosis crecientes de Gly durante 18 meses (2001).*** Incremento significativo de la incidencia de **linfoma maligno** en machos y hembras a la mayor dosis de Gly.
- ***51 machos y 51 hembras CD-1, alimentados con dosis crecientes de Gly durante 18 meses (2009a).*** Se halló una tendencia positiva estadísticamente significativa en la incidencia de **carcinoma bronquioalveolar y linfoma maligno** en machos.



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

3.2 - RATAS

Administración a través de agua bebible

Agua conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 24 meses. 10 machos y 10 hembras Sprague-Dawley. (Séralini et al., 2014)

- Aumento significativo en la incidencia de tumores de la glándula mamaria (principalmente fibroadenoma y adenocarcinoma) de las hembras expuestas a Gly vs. los animales controles (no expuestas).

**El Grupo de Trabajo consideró este estudio inadecuado para su evaluación por el bajo nro. de animales por grupo, pobre descripción histopatológica de tumores, otros.*

Agua conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 24 meses. 55 machos y 55 hembras Wistar. (Chruscielska et al., 2000)

- No se halló incremento en la incidencia de tumores en ninguno de los grupos de ratas.

Administración a través de la dieta

Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 1 año. 24 machos y 24 hembras Wistar-Alpk:APfSD (JMPR,2006).

- No se halló incremento en la incidencia de tumores en ninguno de los grupos de ratas.

**El Grupo de Trabajo consideró este estudio inadecuado para la evaluación por la corta duración de la exposición.*



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

3.2 - RATAS

- **Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 104 semanas. 50 machos y 50 hembras Sprague-Dawley (JMPR,2006).**

No se halló incremento en la incidencia de tumores en ninguno de los grupos de ratas.

- **Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 24 meses. 52 machos y 52 hembras Wistar-Alpk:APfSD (JMPR,2006).**

No se halló incremento en la incidencia de tumores en ninguno de los grupos de ratas.

- **Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 24 meses. 60 machos y 60 hembras Sprague-Dawley (EPA, 1991a,b,c).**

- Incremento significativo en la incidencia de adenomas de células de los islotes pancreáticos en machos. No hubo tendencia positiva relacionada con la dosis en la incidencia de tumores, ni progresión aparente a carcinoma.

- Tendencia positiva significativa en la incidencia de adenoma hepatocelular en machos y adenomas de células foliculares tiroideas en hembras. No se observó progresión aparente a carcinoma de ninguno de los tumores.



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

3.2 - RATAS

- ***Dietas conteniendo Gly a concentraciones crecientes durante 26 meses. 50 machos y 50 hembras Sprague-Dawley (EPA, 1991a,b,c).***

Incremento significativo en la incidencia de adenomas de células de los islotes pancreáticos en machos. No hubo tendencia positiva relacionada con la dosis en la incidencia de tumores, ni progresión aparente a carcinoma.



3. CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

3.2 - RATAS

Artículos de Revisión: ***Greim et al., 2015***

El Grupo de Trabajo no pudo evaluar los estudios mencionados en el artículo debido a la falta de información de métodos estadísticos, dosis, datos de sobrevida, exámenes histopatológicos, otros.

Incluye 9 ensayos de alimentación en ratas de largo plazo. 5 de ellos se analizaron en las secciones anteriores, los otros 4 no fueron publicados pero fueron presentados en varias oportunidades para ser registrados.

- ***50 machos y 50 hembras Wistar, alimentadas con dosis crecientes de Gly durante 24 meses (1996).*** No se halló aumento significativo de la incidencia de tumores en los grupos tratados (adenoma hepatocelular y carcinoma hepatocelular en machos y hembras).
- ***50 machos y 50 hembras Sprague-Dawley, alimentadas con dosis crecientes de Gly durante 24 meses (1997).*** No se halló aumento significativo de la incidencia de tumores en los grupos tratados.
- ***50 machos y 50 hembras Sprague-Dawley, alimentadas con dosis crecientes de Gly durante 24 meses (1997b).*** Aumento no significativo de la incidencia de tumores en los grupos tratados (queratoacantoma de piel en machos y fibroadenoma de glándula mamaria en hembras).
- ***51 machos y 51 hembras Wistar, alimentadas con dosis crecientes de Gly durante 24 meses (2009b).*** Aumento no significativo de la incidencia de tumores en los grupos tratados (adenocarcinoma de glándula mamaria en hembras a la dosis mayor de Gly).



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

INDICE

4.1 INFORMACIÓN TOXICOCINÉTICA

- 4.1.1 Introducción
- 4.1.2 Absorción.
- 4.1.3 Distribución.
- 4.1.4 Metabolismo y modulación de enzimas metabólicas.
- 4.1.5 Excreción.

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS

- 4.2.1 Genética y efectos relacionados.
- 4.2.2 Mecanismos mediados por receptor.
- 4.2.3 Estrés oxidativo, inflamación e inmunosupresión.
- 4.2.4. Proliferación y muerte celular.
- 4.2.5 Otros mecanismos.

4.3 INFORMACIÓN RELEVANTE sobre COMPARACIONES entre AGENTES Y PUNTOS FINALES

4.4 INFORMACIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD AL CANCER

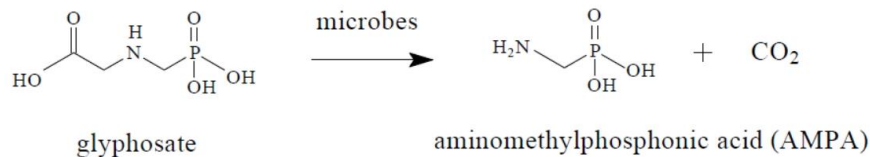
4.5 OTROS EFECTOS ADVERSOS



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

Glifosato (GLY): metabolismo

Fig. 4.1 Microbial metabolism of glyphosate to AMPA



Glyphosate is degraded to AMPA by microbial metabolism
Compiled by the Working Group

- ✓ El glifosato es metabolizado en el ambiente por microbios del suelo en ácido aminometilsulfónico (AMPA) y dióxido de carbono (CO₂). El AMPA puede acumularse en el ambiente.
- ✓ En mamíferos, el glifosato no es eficientemente metabolizado, y es principalmente excretado sin cambios en la orina.
- ✓ Existe evidencia que sugiere que puede ser metabolizado por microbios en el intestino de roedores y humanos.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.1 INFORMACIÓN TOXICOCINÉTICA

ABSORCIÓN

- La vía inhalatoria es considerada como una ruta de menor exposición debido a la baja presión de vapor de la sal de Gly.
- En un estudio de exposición de familias agrícolas, se detectó Gly en la orina de 24hs tomada el día de la aplicación del pesticida en el 60% de los agroaplicadores. Aquellos que no usaron guantes presentaron concentraciones de Gly mayores en orina.
- En casos de intoxicación accidental, se encuentra Gly en sangre.
- La absorción dérmica es baja luego de exposición a células humanas *in vitro*.
- Absorción incompleta en ratas luego de la exposición oral (30-35% es absorbido en el tracto gastrointestinal).
- Baja absorción en conejos y cabras luego de la administración oral.

DISTRIBUCIÓN

- No hay datos en humanos, excepto de exposiciones accidentales en las que se detecta en sangre.
- En ratas Sprague-Dawley una dosis oral única de 10mg/kg declinó rápidamente. Los tejidos en los que se detectó Gly fueron: intestino delgado, colon, riñones y huesos. El pico de concentración se observó a las 2 hs. en sangre e intestino delgado. Luego de 7 días, se observó un 1% de la dosis original y asociado al tejido óseo. El Gly presente en los tejidos no se encontraba metabolizado.
- En ratas Wistar alimentadas durante 14 días con Gly a 100ppm, se hallaron niveles estables en sangre a día 6. La concentración en los tejidos siguió el orden: riñones>bazo>grasa>hígado. Los niveles declinaron rápidamente al cesar la exposición a Gly.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

METABOLISMO

- Gly es degradado a AMPA y CO₂ por microbios en el ambiente.
- En ratas se hallaron bajos niveles de AMPA luego de la administración oral de Gly, que es atribuida al metabolismo por microbios intestinales.
- En un caso de envenenamiento con una formulación a base de Gly, se hallaron bajos niveles de AMPA en sangre, lo que indicaría posible metabolismo por microbios del intestino.

MODULACIÓN DE ENZIMAS METABÓLICAS

- En líneas celulares humanas hepáticas, distintas formulaciones basadas en Gly produjeron incremento de los niveles de las enzimas CYP3A4 y CYP1A2, y disminución de los niveles de glutatión transferasa.
- En ratas tratadas con formulaciones a base de Gly, se observó una alteración de la actividad de enzimas hepáticas xenobióticas (Reducción de niveles de CYP450, aumento de la actividad de 7-ECOD en hembras y disminución de la actividad de 7-ECOD en machos).

EXCRECIÓN

- Estudio de Exposición de Familias Agrícolas: Se halló Gly en orina de 24 hs en el día de aplicación del pesticida en un 60% de los agricultores, 4% de sus esposas y 12% de sus hijos. **El contacto dérmico sería la vía principal de exposición en el estudio.**
- Niveles detectables de Gly y AMPA en orina de pobladores rurales en área rociada con pesticida para la erradicación de droga en Colombia.
- En ratas, más del 90% de Gly se elimina en las heces y orina sin cambios en 72hs luego de administración oral. Se encuentra AMPA en bajos niveles en orina y heces como único metabolito.
- En monos Rhesus >95% de Gly administrado i.v, se excreta en la orina en aproximadamente 24hs. Por vía dérmica, se excreta el 2,2% en orina a los 7 días.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Genética y efectos relacionados*

(se mencionan resultados positivos)

Estudios en humanos expuestos y estudios in vitro:

- Estudios realizados a partir de muestras de sangre de comunidades expuestas a Gly por rociado aéreo, se observó:
 - Incremento del **daño al ADN** (rotura de doble cadena).
 - Incremento en frecuencia de formación de **micronúcleos** en linfocitos.
- Gly induce **daño al ADN** en células humanas *in vitro* (en líneas celulares hepáticas, fibroblásticas, linfocitos, líneas celular de fibrosarcoma y línea de carcinoma bucal) e **intercambio de cromátidas hermanas** en linfocitos humanos *in vitro*.
- AMPA induce **rotura de cadenas de ADN** en una línea celular hepática y aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos.

Estudios en sistemas experimentales:

- Gly induce **aductos de ADN** en el hígado de ratones expuestos a una dosis i.p.
- Formulaciones a base de Gly inducen **aductos de ADN** en hígado y riñones de ratones expuestos a una dosis i.p.
- Gly y formulaciones a base de Gly inducen **rotura de cadenas de ADN** en hígado y riñones de ratones expuestos a una dosis i.p.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Genética y efectos relacionados*

- Una formulación a base de Gly induce **aberraciones cromosómicas** en médula ósea (MO) de ratones expuestos a una dosis i.p.
- Gly y AMPA producen formación de **micronúcleos** en MO de ratones expuestos a dos dosis diarias i.p.

Estudios con células no humanas in vitro:

- Gly indujo **aberraciones cromosómicas** en células bovinas.
- Gly (luego de su activación metabólica) y AMPA inducen formación de **micronúcleos** en la línea ovárica CHO-K1.
- Gly o una formulación a base de Gly inducen **intercambio de cromátidas hermanas** en linfocitos bovinos.

Estudios en peces y otras especies:

- Gly y formulaciones a base de Gly producen **rotura de ADN** en distintas especies de peces.
- AMPA produce **rotura de ADN** y formación de **micronúcleos** en anguilas europeas.
- Diferentes formulaciones a base de Gly inducen formación de **micronúcleos** en distintas especies de peces y **rotura de ADN** en otras especies como: caimán, rana, renacuajo, caracol.
- Se observó formación de **micronúcleos** en lombrices, caimán y ranas por exposición a diferentes formulaciones a base de Gly.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Genética y efectos relacionados*

Insectos: Gly indujo **mutación** en el ensayo de mutación somática y recombinación de *Drosophila melanogaster*.

Plantas:

- Gly indujo **daño al ADN** en *Tradescantia* y aberraciones cromosómicas en fenogreco y cebolla.
- Una formulación a base de Gly indujo **aberraciones cromosómicas** en raíces de cebada y cebolla.

Bacterias: Los ensayos en bacterias arrojaron consistentemente resultados negativos.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Mecanismos mediados por receptor*

- Gly presentó un efecto proliferativo en la línea celular T47D que estaría mediado a través del receptor de estradiol. Además, indujo aumento en la expresión de receptores α y β de estradiol en esta línea celular.
- Se han reportado efectos del Gly y de formulaciones a base de Gly sobre la actividad de la enzima aromatasa en líneas celulares humanas.
- Estudios en caracoles expuestos a una formulación a base de Gly hallaron disminución de los niveles de testosterona, 17β estradiol y proteínas totales microsomales en los tejidos gonadales. Así como efectos degenerativos en los ovotestis incluyendo ausencia de todos los estadios de gametogénesis.
- Gly y una formulación a base de Gly producen efectos teratogénicos en embriones anfibios y de pollos interfiriendo en el metabolismo del ácido retinoico. Se halló un **incremento de la actividad del ácido retinoico inducida por glifosato**. *Paganelli et al., 2010 (Investigación a cargo del científico argentino Andrés Carrasco)*.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Estrés oxidativo*

Células humanas in vitro

- Se reportaron efectos tanto de citotoxicidad como de inducción de proliferación de formulaciones a base de glifosato en la línea celular de queratinocitos humanos HaCaT, cuyos efectos eran mediados por especies reactivas de oxígeno (EROs).
- En la línea celular HepG2 de células hepáticas, una formulación a base de Gly, pero no Gly o AMPA solos, incrementaron los niveles de EROs.
- La exposición de linfocitos humanos *in vitro* a una alta concentración de Gly produce daño oxidativo del ADN. Por otra parte, aumenta la peroxidación lipídica en plasma evaluado a partir de muestras de sangre de hombres sanos.
- Gly, AMPA y N-metilglifosato aumentan la producción de EROs en eritrocitos aislados de dadores sanos.

Sistemas experimentales en mamíferos

- Gly induce producción de radicales libres y estrés oxidativo en tejidos de ratas y ratones por medio de la alteración de la actividad de enzimas antioxidantes, depleción de glutatión y peroxidación lipídica. Se reportó aumento en biomarcadores de estrés oxidativo luego de la exposición *in vivo* a Gly en plasma, hígado, piel, riñones y cerebro. Efectos similares se hallaron con una formulación a base de Gly.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Estrés oxidativo*

Sistemas experimentales en no mamíferos

- Gly y varias formulaciones a base de Gly, causan consistentemente estrés oxidativo en peces (peroxidación lipídica, daño al ADN, expresión de enzimas antioxidantes, niveles de glutatión).

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS : *Inflamación e inmunosupresión*

Sistemas experimentales en mamíferos

- Gly mostró un modesto efecto inhibitorio de la proliferación celular en células mononucleares de sangre humana expuestas *in vitro*. Asimismo, inhibió levemente la producción de INF γ e IL-2.
- La exposición de ratones C57BL/6 y TLR4 $^{-/-}$ a glifosato en muestras de aire, incrementó el número de células totales, eosinófilos, neutrófilos y los niveles de IgG1 e IgG2 en el fluido broqueoalveolar y tejido pulmonar. A su vez, la exposición produjo una inflamación pulmonar sustancial y un incremento en los niveles circulantes de IL-5, IL-10, IL-13 e IL-4 en ratones salvajes y TLR4 $^{-/-}$.
- En ratones salvajes, Gly incrementó los niveles de IL-5, IL-10, IL-13 e INF γ .
- Se reportaron efectos patológicos por exposición alimentaria a Gly durante 13 semanas en el sistema inmune de ratas y ratones (cambio en el peso del timo y en parámetros hematológicos).



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

Sistemas experimentales en no mamíferos

- Se reportó asociación positiva entre exposición a Gly e inmunotoxicidad en peces (alteraciones en parámetros hematológicos e inmunes).

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Proliferación y Muerte Celular*

- La exposición a una formulación a base de Gly de la línea HaCaT de queratinocitos humanos incrementó el número de células viables a bajas concentraciones ($\leq 0,1\text{mM}$) y lo disminuyó a altas concentraciones ($\geq 1\text{mM}$). La formulación incrementó significativamente la proliferación celular a $0,1\text{mM}$, así como la proporción de células en fase S y la expresión de proteínas G1/S regulatorias de ciclo celular.
- Gly y AMPA inhibieron el crecimiento celular en 8 líneas celulares humanas (Li et al., 2013).
- Gly incrementó el crecimiento de la línea celular de cáncer de mama hormono-dependiente T47D, pero sólo cuando se minimizó el estrógeno del medio de cultivo. Sin embargo, no afectó el crecimiento de la línea celular de cáncer de mama hormono-independiente MDA-MB231.
- Formulaciones a base de Gly inducen apoptosis de la línea de hepatoma humano HepG2. El Gly solo no presentó efectos o los presentó a concentraciones considerablemente mayores.
- Un estudio de exposición de 3 líneas celulares a Gly y a 9 diferentes formulaciones a base de Gly, se observó q todas las formulaciones presentaron mayor toxicidad que el Gly sólo. Las diferentes formulaciones y Gly sólo presentaron efectos diferentes sobre la actividad de caspasas y de la enzima adenilato ciclasa.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

4.2 MECANISMOS DE CARCINOGENESIS: *Proliferación y Muerte Celular*

Células humanas (in vitro)

- La exposición a relativamente altas concentraciones de Gly de líneas de células humanas embrionarias (HUVEC: cordón umbilical, 293: embrionarias de riñón y JEG3: placentarias) induce la apoptosis y activación de caspasas. A concentraciones comparables o menores, 4 formulaciones a base de Gly causan muerte celular por necrosis. Las células HUVEC fueron las más sensibles a los efectos apoptóticos de Gly.
- Gly es citotóxico para la línea de queratinocitos HaCaT expuestos in vitro a concentraciones crecientes. En los menores niveles de citotoxicidad, las células presentan apoptosis temprana. Mientras que a mayor citotoxicidad, se observa mayor necrosis y apoptosis tardía.

Sistemas experimentales no humanos (In vivo)

- En ratas Wistar expuestas a Gly i.p. durante 5 semanas se observa reducción de la integridad de la membrana mitocondrial interna en la sustancia nigra y cortex cerebral y fragmentación del ADN en cerebro e hígado.

Sistemas experimentales no humanos (In vitro)

- Gly incrementó la muerte de células neuronales de rata in vitro de forma concentración y tiempo dependiente. Tanto la apoptosis como la autofagia estaban implicadas en la muerte celular.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

Sistemas experimentales no humanos (In vitro)

- Gly indujo apoptosis de la línea celular de corazón de rata H9c2. El efecto se incrementó en presencia del adyuvante TN-20.
- Una formulación a base de Gly indujo apoptosis de la líneas de fibroblastos murinos 3T3-L1 e inhibió su transformación a adipocitos.

4.3 INFORMACIÓN RELEVANTE sobre COMPARACIONES entre AGENTES Y PUNTOS FINALES

Al momento, no se contaba con información disponible para analizar por el Grupo de Trabajo.

4.4 INFORMACIÓN DE SUSCEPTIBILIDAD AL CANCER

No se identificaron estudios que examinaran factores genéticos, etapa de vida, u otros factores de susceptibilidad con respecto a efectos adversos en la salud que puedan asociarse con exposición a Gly.

4.5 OTROS EFECTOS ADVERSOS

Humanos

- En USA, en la última década se reportaron más de 4000 herbicidas conteniendo Gly en casos de envenenamiento, y los casos fatales fueron raros. En UK, el Gly se encontró entre los pesticidas más comunes en casos de envenenamiento agudo y casos fatales entre 2004 y 2013.
- Se registraron severas quemaduras accidentales en piel por exposición prolongada con fórmulas a base de Gly.



4. MECANISMOS Y OTROS DATOS RELEVANTES

Sistemas experimentales (estudios de toxicidad y carcinogenicidad)

- **En ratas:** (Gly administrado oralmente con alimento) inflamación de la mucosa gástrica, incremento en la masa del hígado, cataratas, degeneración lenticular, inflamación pancreática, pérdida de masa corporal (EPA, 1990, 1991b, 1987).

- **En ratones:** a las dosis mayores se observó hipertrofia y necrosis hepática, incremento de la masa testicular/ ovárica, nefritis intersticial, pérdida de masa corporal (EPA 1983, Chan & Mahler, 1992).

Toxicidad reproductiva y del desarrollo

- **En ratas:** Reducción de las tasas de implantación embrionaria, muerte prematura a las dosis mayores. En los fetos se observaron trastornos de osificación y bajo peso (EPA, 1980b). *No se menciona acá el trabajo de Andrés Carrasco, investigador Argentino del CONICET



5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.1 INFORMACIÓN DE EXPOSICIÓN

Puede ser encontrado en suelo, aire aguas superficiales y subterráneas y en los alimentos. La mayor exposición para la población en general es a través de los alimentos

Fue detectado en el aire durante operativos de aplicación en agricultura, en orina en de agricultores de Estados Unidos, de población urbana europea y en Colombia en población de zonas de cultivo. En la mayoría de los casos el nivel de concentración estaba por debajo del límite de detección.

→ **CAPACIDAD de ABSORCIÓN del GLIFOSATO en HUMANOS:** La identificación de glifosato y AMPA en pruebas de orina en agricultores y en sangre en casos de intoxicación, indican la **capacidad de absorción en humanos**, apoyada por estudios en roedores que mostraron un 40% de absorción por administración oral de una única dosis o repetida.



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.2 INFORMACIÓN DE CARCINOGENICIDAD EN HUMANOS

- En la evaluación de los estudios epidemiológicos de riesgo de cáncer asociado a exposición a glifosato, el grupo de trabajo de la IARC identificó siete estudios claves del estudio de cohortes del AHS y varios estudios de casos y controles, por su gran tamaño muestral.
- **Se encontró un aumento significativo en el riesgo de LNH en asociación con la exposición a Gly, en estudios de casos y controles de USA, Canadá y dos de Suecia.**
- No se encontró asociación con cáncer en otros sitios.
- Un riesgo de más de dos veces de Mieloma Múltiple (un tipo de LNH) por exposición a Gly fue reportado en 3 estudios de casos y controles de Canadá, USA y Francia (estadísticamente no significativos).



RESUMEN del INFORME 112 – IARC – GLIFOSATO - Clasificación 2-A

5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.3 INFORMACIÓN DE CARCINOGENICIDAD EN ANIMALES

Ratones: 2 estudios evaluaron carcinogenicidad de Gly por administración en la dieta. En uno de ellos se halló una tendencia positiva significativa en la incidencia de tumores raros en machos (carcinoma y adenoma de túbulo renal). En otro, se encontró una tendencia positiva significativa en la incidencia de hemangiosarcoma en machos.

Una formulación a base de Gly mostró actividad de promotor de tumores de piel en un estudio en ratones Swiss, pero el estudio fue considerado inadecuado para la evaluación.



5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.3 INFORMACIÓN DE CARCINOGENICIDAD EN ANIMALES

Ratas: 5 estudios evaluaron carcinogenicidad de Gly por administración en la dieta y 1 a través de agua. Dos estudios hallaron incremento significativo en la incidencia de adenomas de células de los islotes pancreáticos en machos (uno de ellos presentó a su vez una tendencia positiva significativa en la incidencia de adenoma hepatocelular en machos y adenomas de células foliculares tiroideas en hembras). Dos estudios no hallaron incremento significativo en la incidencia de tumores. Un estudio fue inadecuado para la evaluación por su corta duración. El estudio que evaluó carcinogenicidad de Gly a través del agua no halló incremento significativo en la incidencia de tumores.

Un estudio que evaluó en ratas una formulación a base de Gly a través del agua fue considerado inadecuado para su evaluación.
(Serlini et al, 2014).



5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.4 OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

- El Glifosato se halló en orina de agricultores, y en sangre en casos de envenenamiento lo que indica absorción. Estudios *in vitro* indicaron absorción a través de la piel (%2). En roedores, varios estudios mostraron hasta un 40% de absorción luego de la administración oral.
- No hay datos de su distribución en tejidos en humanos, si en animales (Gly vía oral en ratas, se detectó en riñones> bazo> grasa> hígado). La vida media en plasma evaluada en ratas fue> 1 día, indicando que Gly no se elimina rápidamente.
- Gly no es eficientemente metabolizado en humanos u otros mamíferos. En ratas se hallaron niveles bajos de AMPA que se atribuyen al metabolismo por microbios intestinales. En humanos se hallaron bajos niveles de AMPA en sangre, en caso de envenenamiento con Gly.



5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.4 OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

- Hay fuerte evidencia que indica que el glifosato y las formulaciones a base de éste causan genotoxicidad: estudios en células humanas *in vitro*, en mamíferos *in vivo*-*in vitro* y no mamíferos lo han demostrado.
- Para el AMPA la evidencia de genotoxicidad es moderada (los estudios que examinan su efecto no son muchos, pero todos han arrojado resultados positivos).
- Hay fuerte evidencia que indica que el glifosato, fórmulas a base de éste y AMPA, pueden inducir estrés oxidativo (estudios con roedores *in vivo* y células humanas *in vitro* y se obtuvieron resultados similares con peces y otras especies acuáticas).
- Hay débil evidencia que el Glifosato y formulaciones a base de éste inducen efectos mediados por receptor.



5. RESUMEN DE LA INFORMACIÓN REPORTADA

5.4 OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

- Hay débil evidencia que el Glifosato puede afectar la proliferación o la muerte celular: Varios estudios reportaron citotoxicidad en células humanas y murinas. El Gly solo no tiene efecto o es mucho menor que el de las formulaciones a base de éste.
- Hay débil evidencia que el glifosato puede afectar el sistema inmune (respuesta celular como humoral en tratamientos de largo plazo en roedores).
- La información acerca del mecanismo provee fuerte evidencia sobre genotoxicidad y estrés oxidativo. Existe fuerte evidencia que indica que estos efectos pueden operar en humanos.



6. EVALUACIÓN

6.1 CANCER EN HUMANOS: Es limitada la evidencia en humanos sobre la carcinogenicidad del glifosato. Se observó una **asociación positiva para el riesgo de LINFOMA NO-HODGKIN y exposición al glifosato.**

6.2 CANCER EN EXPERIMENTACIÓN ANIMAL: Hay suficiente evidencia en animales de experimentación de la carcinogenicidad del glifosato.

6.3 EVALUACIÓN GENERAL: El glifosato es *probablemente carcinógeno para humanos* (Grupo 2-A).



6. EVALUACIÓN

FUNDAMENTOS

- El grupo de trabajo destaca que para la evaluación final, la información sobre **mecanismos y otros datos relevantes sustentan la clasificación 2A** para el glifosato.
- Además de la evidencia limitada de su carcinogenicidad en humanos y de la suficiente evidencia de carcinogenicidad en animales experimentales, hay fuerte evidencia indicativa de que el glifosato puede operar con dos características claves de conocidos carcinógenos humanos, y que éstos pueden actuar en humanos.

1- Fuerte evidencia indica que la exposición a glifosato o formulaciones a base de éste es genotóxico, basado en estudios en humanos in vitro y en estudios en animales experimentales. En un estudio realizado a comunidades de individuos expuestos a productos en base a glifosato se encontró daño cromosómico en células de la sangre (formación de micronúcleos). Los marcadores de daño fueron significativamente mayores después de la exposición.

2- Fuerte evidencia indica que el glifosato, formulaciones a base de éste y AMPA pueden inducir estrés oxidativo, basado en estudios en animales experimentales y en estudios en humanos in vitro. Estudios en especies acuáticas dan evidencia adicional de estrés oxidativo inducido por glifosato.

