

Exposición al herbicida glifosato: aspectos clínicos toxicológicos

Dras. Mabel Burger*, Salomé Fernández†

Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina,
Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.

Resumen

A partir de la década de 1990 hemos visto el aumento progresivo en el uso de herbicidas a nivel de las tareas agrícolas en nuestro país. Esto ha traído como consecuencia una exposición de los trabajadores agrícolas a los mismos. En este trabajo se hace una revisión de la exposición al glifosato, herbicida de amplio uso actualmente, a partir de los registros de consultas recibidos por el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Departamento de Toxicología. Se revisaron las historias clínicas correspondientes a exposiciones de seres humanos de diferente tipo y entidad.

Se tomó el período 1997-2002 reuniendo un total de 107 casos clínicos. Se analizaron las variables edad, sexo, tipo de exposición, vías de ingreso, síntomas presentados, tiempo de aparición de los síntomas a partir de la exposición, evolución y tratamiento recibido.

Se recogieron elementos valiosos entre el tipo de exposición (intencional, laboral y accidental) y el tipo de síntomas observados, así como variaciones en la aparición de los síntomas según vías de ingreso.

Como conclusiones más importantes destacamos: a) en la mayoría de los casos la exposición fue totalmente involuntaria (accidental y laboral); b) hubo una población infantil numerosa que se expuso accidentalmente debido a las malas condiciones de almacenamiento del producto y al mal manejo durante el trabajo; c) queda demostrada que la absorción cutáneo-mucosa existe, evidenciada por la presencia de síntomas locales y sistémicos en estos casos; d) finalmente señalamos la existencia de síntomas neuromusculares para los cuales no hemos encontrado, por el momento, explicación fisiopatológica.

Palabras clave: HERBICIDAS - toxicidad.

Introducción

Los herbicidas constituyen un grupo muy importante de plaguicidas de uso agrícola que año a año aumentan su volumen de uso. Han sustituido el laboreo mecánico y manual en el campo.

Son sustancias químicas sintéticas muy variadas, algunas de ellas con toxicidad muy elevada, pero en su gran mayoría son menos tóxicas que los insecticidas en general.

* Profesor Director del Departamento de Toxicología.

† Asistente del Departamento de Toxicología.

Correspondencia: Dra. Mabel Burger
Departamento de Toxicología, Hospital de Clínicas, Piso 7,
Avenida Italia s/n, Montevideo, Uruguay.

E-mail: hcciat@hc.edu.uy

Recibido: 19/12/03.

Aceptado: 24/9/04.

En los últimos años hemos visto cómo ha aumentado el volumen de uso de estas sustancias y paralelamente cómo hemos comenzado a registrar consultas por exposiciones a ellas.

En particular, por glifosato prácticamente no existían consultas hasta el año 1997. A partir de esta fecha comienzan a aparecer y van en aumento en forma progresiva. Nos pareció oportuno, por lo tanto, hacer una revisión de las mismas ya que en la literatura nacional no hay casos publicados y en la literatura internacional si bien hay publicaciones estas son escasas.

Hemos reunido 107 casos clínicos desde el año 1997, que son los que analizaremos. Se trata, por ende, de un estudio retrospectivo descriptivo observacional.

Consideraciones sobre el glifosato

Es un herbicida no selectivo de uso muy difundido a nivel agrícola en nuestro país en diferentes cultivos. Del total de los herbicidas utilizados, el glifosato representa entre 43% a 51% en los últimos tres años (datos aportados por el Ministerio de Ganadería, Agricultura y Pesca). Según estos mismos datos, el volumen de ingreso a nuestro país para el año 2002 fue de 2.221.459 litros de principio activo y 5.063.461 litros de producto formulado. Existen 35 productos comerciales registrados a base de glifosato, denominación genérica del compuesto isopropilamida de N (fosfometil) glicina, siendo el de uso más frecuente Round-up (MR).

El glifosato es un ácido orgánico débil formado por una molécula de glicina y otra de fosfonometilo. Su fórmula empírica es $C_3H_8NO_5P$. La pureza del glifosato de calidad técnica suele ser superior a 90%. Es un polvo cristalino blanco e inodoro con un peso específico de 1,704⁽¹⁻³⁾.

Es soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos, no tiene volatilización significativa. Es estable durante alrededor de cinco años en condiciones ambientales normales^(4,5).

Las formulaciones existentes en el país son concentrados solubles y gránulos dispersables, esta última en una única presentación comercial⁽⁶⁾. En su presentación como concentrado soluble se caracteriza por ser un líquido claro, viscoso, color ámbar, con ligero olor aminado.

Destacamos que en la formulación además del principio activo glifosato se encuentra como surfactante otra sustancia química, siendo la más frecuentemente utilizada la polioxi-etilenamina o tallow amina polietoxilada (POEA), su concentración varía de 6% a 18%, según los diferentes productos comerciales.

Este surfactante es un agente tensioactivo que actúa reduciendo la tensión entre dos fases, por presentar en su molécula dos regiones hidrófila e hidrofóbica. Esta sustancia permite solubilizar el ingrediente activo en agua y

colaborar en la difusión del mismo a través de la superficie de la planta.

La toxicidad del producto ya formulado es moderada, le corresponde una categoría toxicológica III teniendo en cuenta su toxicidad aguda en base a la DL50 oral aguda para ratas de 4.230 mg/kg, una DL50 dérmica (conejo) de más de 5.000 mg/kg, y una CL50 inhalatoria (rata durante cuatro horas) de 3.180 mg/m³ de aire. Para otorgar esta categoría se toma como referencia la clasificación recomendada por IPCS/Organización Mundial de la Salud.

El mecanismo de acción de este herbicida en el hombre y en los animales está vinculado al desacople de la fosforilación oxidativa de acuerdo a los datos de Hayes y colaboradores⁽⁷⁾.

Los estudios toxicocinéticos en animales de experimentación muestran una absorción de 30% a 36% a nivel del tubo digestivo y una escasa absorción por vía cutánea. Una vez absorbido se distribuye ampliamente en todo el organismo, pero la concentración más alta (1% de la dosis oral) fue encontrada en huesos. De lo absorbido, 15%-29% se excreta por la orina, 2% por el aire espirado y 70% restante por las heces.

Tiene escasa metabolización, 97% de la dosis oral se elimina incambiada, su único metabolito es el ácido amino metil fosfónico (AAMF). Tiene una vida media de aproximadamente dos días.

El tiempo necesario para la biodegradación de 50% del glifosato en los suelos es de dos a tres días en condiciones aeróbicas.

Respecto al surfactante POEA, estudios experimentales comparativos entre glifosato, surfactante y formulado permiten plantear que la presencia del mismo determina un aumento de la toxicidad del formulado. Se describe un efecto irritante para la piel y las mucosas, y a nivel cardiovascular da lugar a hipotensión arterial y disminución del gasto cardíaco. Es tóxico para los animales acuáticos.

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue analizar en forma retrospectiva los casos clínicos por los cuales fuimos consultados, con la finalidad de evaluar los síntomas de acuerdo a las vías de ingreso, estimar dosis, y toxicidad del producto.

Metodología

La metodología utilizada fue la revisión de las historias clínicas a partir de 1997, luego de un análisis de la bibliografía disponible.

Resultados

Revisadas las historias clínicas del Centro de Información

y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Departamento de Toxicología, entre los años 1997 y 2002 inclusive, surge que hubo un total de 107 consultas por exposición al herbicida glifosato.

Los casos proceden en su gran mayoría de los departamentos de Canelones, Soriano, Colonia y Montevideo, zonas de mayor densidad de población, con cultivos extensivos y hortifrutícolas.

De los 107 casos, 37 fueron accidentales, 43 laborales y 26 intencionales, hubo una consulta solicitando información sobre uso, sin haber habido exposición humana. En el año 1997 hubo un solo caso intencional, en 1998 no hubo ninguno, comenzando a aparecer a partir de 1999. Consideramos muy importante señalar que nuestra casuística demuestra que la mayoría de estos casos fueron por exposición involuntaria, denotando en los casos de exposición accidental un absoluto desconocimiento de los riesgos, ya que esta sustancia se encontraba en envases totalmente inapropiados, como envases de refrescos, agua, aceite comestible, vino y jabón líquido (figura 1).

Algo similar ocurre en los casos de exposición laboral, donde en su gran mayoría la aplicación se hizo sin ningún elemento de protección personal, habiendo aún puestos de trabajo absolutamente inadecuados, como el de “bandera” (trabajador ubicado en el área del cultivo a fumigar que sirve de guía al avión).

Las vías de ingreso fueron en primer lugar la digestiva u oral con 54 casos (comprendiendo todos los casos intencionales y parte de los accidentales), pero en 53 casos lo fue la vía cutáneo-mucosa e inhalatoria, muy difícil de individualizar, incluyendo a los expuestos laborales y algunos accidentales (figura 2).

Analizaremos en primer lugar los casos considerados intencionales (figura 3).

Los casos intencionales ocurrieron en su gran mayoría en el sexo masculino (14 hombres), procedentes de zona rural o suburbana, todos adultos, salvo una niña de 12 años procedente de zona urbana que además agregó psicofármacos. La vía de ingreso en estos casos fue la oral, la dosis ingerida es de muy difícil cálculo, en general los pacientes refieren haber ingerido desde 40 ml a 200 ml.

Es de destacar que todos los casos intencionales presentaron síntomas digestivos altos incluyendo náuseas, vómitos, ardor epigástrico o retroesternal, o ambos, diarreas, todos estos síntomas aparecen a los pocos minutos de la ingesta⁽⁸⁾. El tipo de formulado ingerido fue siempre líquido de color amarillento en diluciones diferentes, con una concentración del principio activo glifosato de 48%.

En esta serie hubo síntomas sistémicos con acidosis metabólica leve, corregida con reposición de suero bicarbonatado molar, hipotensión arterial mantenida que

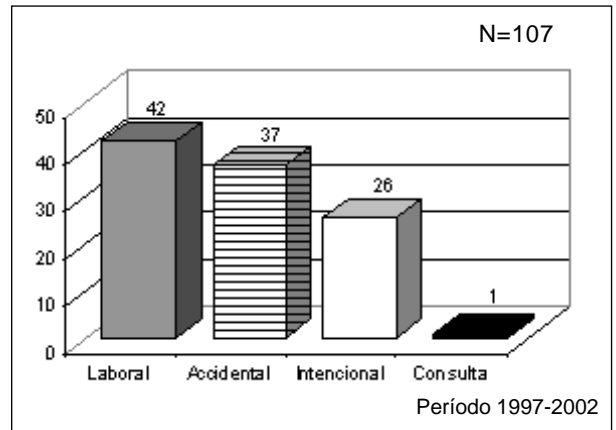


Figura 1. Causa de exposición a glifosato

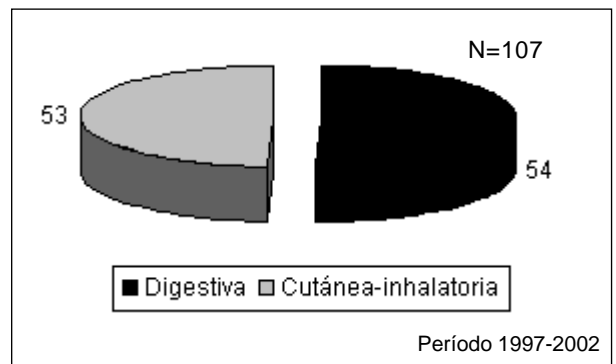


Figura 2. Vía de ingreso de glifosato

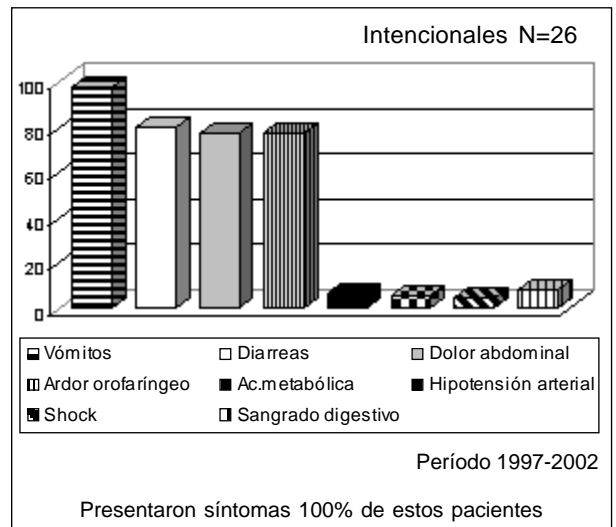


Figura 3. Sintomatología por exposición a glifosato

requirió reposición y fármacos presores, sangrado digestivo documentado por endoscopia y shock en cuatro pacientes, uno de ellos falleció, evolucionando en forma satisfactoria los demás. La existencia de estos síntomas confirma la ingestión de dosis tóxicas.

En esta serie la vía de ingreso fue la digestiva, dando lugar a síntomas característicos que son los síntomas digestivos y que por orden de frecuencia fueron: vómitos reiterados, precedidos o no por estado nauseoso, ardor orofaríngeo, ardor retroesternal y epigástrico, epigastralgias y dolor abdominal tipo cólico. El vómito estuvo presente en 98% de los pacientes. En algunos pacientes, coincidiendo con ingesta de dosis mayores, el vómito se acompañó de estrías sanguinolentas, habiéndose comprobado en tres de ellos, en quienes se hizo fibrogastroscopia, la presencia de erosiones de esófago y fundus gástrico, con evidencia de sangrado activo.

Los síntomas digestivos altos comienzan a los pocos minutos (a veces menos de 30 minutos) posingesta. Otro síntoma digestivo fue la deposición diarreica, muchas veces reiterada, con deposiciones líquidas o semilíquidas. Fueron registradas en 20 pacientes.

Todos los casos intencionales (26 pacientes) requirieron ingreso a un centro asistencial con estadías que oscilaron entre 24 horas y cuatro días. El tratamiento fue siempre sintomático, ya que no se cuenta con antídoto, en base a maniobras de rescate digestivo, habiéndose realizado lavado gástrico en ocho pacientes, administración de carbón activado a razón de 1 gramo por kilo de peso corporal, reposición hidroelectrolítica, corrección de acidosis cuando la hubo, y aporte de expansores plasmáticos en los casos de hipotensión arterial severa. La evolución fue a la muerte en el caso de un paciente de 28 años que ingiere en forma intencional una dosis tóxica y desarrolla un cuadro digestivo, con hemorragia digestiva alta, acidosis metabólica, hipotensión y shock. En el resto de esta serie la evolución fue satisfactoria.

A continuación analizamos los casos de exposición accidental, 37 en total (figura 4).

Los casos de exposición accidental ocurrieron en 16 adultos y en 21 niños de corta edad (1 a 8 años). En esta serie la exposición al tóxico ocurrió por vía oral o cutáneo-mucosa, esta última fue la más común en el caso de los

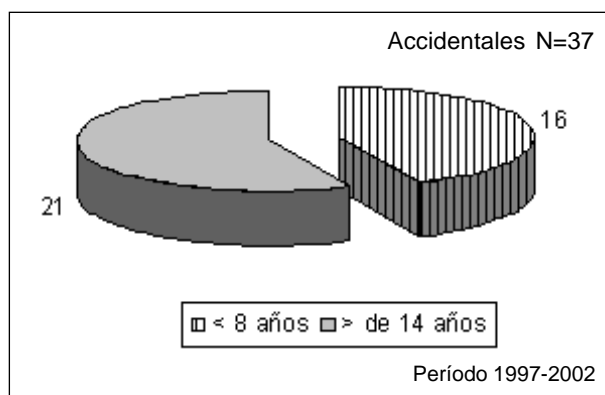


Figura 4. Edad en los casos de exposición accidental

niños. El accidente se produjo en la mayoría de los casos, tanto en adultos como en niños, por el hecho de que el producto estaba en envases que no eran los originales, envases que ya fueron descritos previamente. Al confundirlos con agua o refrescos la ingesta, en general, no fue mayor a un sorbo en los adultos. Muchos niños tomaron contacto cutáneo o mucoso con el herbicida por estar jugando con los envases mientras el padre preparaba la mezcla, llevando sus manos mojadas a la boca o derramando el producto sobre su ropa. Por confusión de envases llegó a colocarse glifosato en una piscina familiar en lugar de cloro, también por confusión de envases llegaron a prepararse alimentos al confundirlo con aceite comestible por el color.

En este grupo los síntomas digestivos fueron menos importantes.

En aquellos que ingirieron directamente el producto por error hubo repercusión digestiva alta, pero no con la misma intensidad que en la serie anterior. Estuvieron presentes las náuseas y los vómitos, no se relatan aquí estrías sanguinolentas, hubo casos de dolor epigástrico y diarreas con las mismas características de la serie anterior.

Todos consultaron en centros asistenciales y aunque la gran mayoría estaba asintomática, fueron mantenidos en observación por 12 o 24 horas según edad y circunstancias de exposición. Las medidas de rescate más utilizadas fueron quitar la ropa y baño, y frente a la ingesta se hizo carbón activado. La evolución fue satisfactoria en toda esta serie siendo dada de alta en buenas condiciones.

Lo que destacamos del grupo estudiado es que la mayoría de estas exposiciones ocurrieron en niños menores de 8 años.

Finalmente analizamos los casos de exposición ocupacional, la serie mayoritaria con 43 pacientes (figura 5).

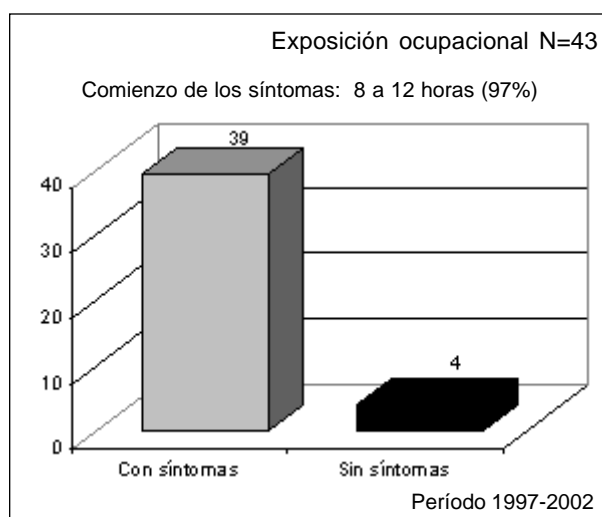


Figura 5. Expresión sintomática a exposición ocupacional

La mayoría de los pacientes son del sexo masculino (42 casos), ya que hubo una sola persona del sexo femenino. En cuanto a las edades: 42 adultos y un niño.

La vía de exposición fue la cutánea y la inhalatoria, la gran mayoría trabajaba aplicando el herbicida con maquinaria terrestre (mochila o tractor), sólo un caso fue por aplicación aérea. De los datos que surgen de las historias clínicas que fueron revisadas caso por caso es evidente la falta de información y capacitación en el uso del herbicida, ya que la mayoría de los trabajadores no utilizaron protección personal durante la aplicación. Hay varios casos donde se relata que el viento en contra hizo que se mojaran con el producto. Muchos de estos trabajadores no sólo aplicaron el herbicida sino que además prepararon la mezcla, realizando maniobras que en seis pacientes terminó en salpicaduras en mucosa ocular, tronco e incluso región perineal. También pudo detectarse que la maquinaria utilizada en varios casos no estaba en buenas condiciones.

Destacamos que en este grupo la vía de exposición nunca fue la digestiva, salvo que en caso de salpicaduras involucra la mucosa labial. Este dato fue muy bien interrogado por los médicos del Centro de Toxicología en virtud de la sintomatología que presentaron estos pacientes (figura 6).

De los 43 trabajadores, 39 presentaron síntomas al momento de la consulta, sólo cuatro estuvieron asintomáticos, igualmente realizaron la consulta porque habían estado expuestos y solicitaron asesoramiento sobre las medidas a tomar. De los 39 trabajadores, destacamos que 27 de ellos presentaron síntomas digestivos tales como: estado nauseoso, vómitos, algunos reiterados y con estrías sanguinolentas, dolor abdominal tipo cólico y diarreas en algunas oportunidades profusas. Estos síntomas en la mayoría de los casos aparecen dentro de las 8 a 12 horas luego de la aplicación. Esta es la primera gran diferencia con los grupos donde la vía de ingreso fue la digestiva, en ellos la sintomatología aparecía a los pocos minutos.

Si bien la mayoría de los trabajadores no utilizó protección personal, luego de terminada la jornada laboral se bañaron y cambiaron su ropa.

Otro dato que nos parece importante señalar es que 12 de estos trabajadores presentaron síntomas tipo mareos, cefaleas, debilidad muscular, marcado decaimiento y sobre todo intensas mialgias, en algunos de ellos acompañadas de calambres musculares. Varios de ellos agregan ardor epigástrico y estado nauseoso. Aparentemente quienes presentan esta sintomatología general y muscular no tienen la sintomatología digestiva y viceversa.

Finalmente, en aquellos trabajadores que preparando la mezcla mojaron parte de su cuerpo con el herbicida presentaron ardor local, eritema, edema e intenso prurito. En un paciente se agregó infección a nivel perineal.

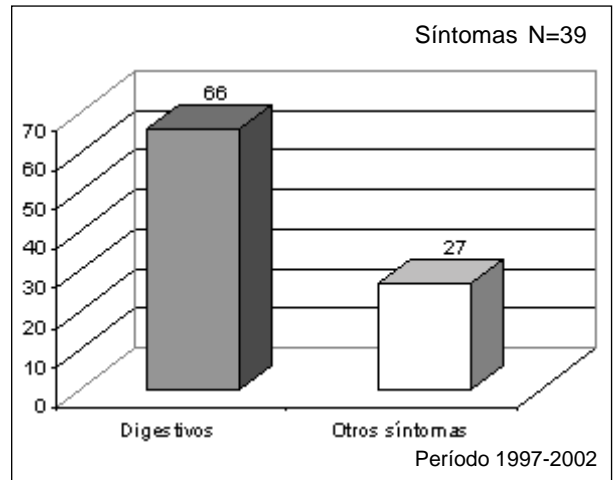


Figura 6. Vía de exposición y síntomas

Las medidas terapéuticas aplicadas fueron fundamentalmente la descontaminación cutánea y mucosa, y el tratamiento sintomático.

La evolución en estos casos fue satisfactoria en todos los casos, el tiempo de estadía en el centro asistencial osciló entre 24 horas y dos días.

En ninguno de estos pacientes pudimos identificar la presencia de glifosato en líquidos biológicos, orina, sangre o en líquido de lavado gástrico. Contamos con la técnica analítica pero no ha sido puesta en práctica aún.

Conclusiones

Hemos encontrado en la bibliografía casuísticas similares que reúnen alrededor de 90 a 100 casos⁽⁹⁾. De todo el grupo de casos presentados nos interesa señalar algunos comentarios del grupo por exposición ocupacional.

Si bien reconocemos que 43 casos de exposición laboral no es un número muy importante, consideramos que para nosotros adquiere mucho valor, ya que son trabajadores expuestos a un solo herbicida, siendo excluidos aquellos casos en los cuales se asoció otro plaguicida u otro herbicida. Sus respectivas historias clínicas fueron detenidamente analizadas antes de concluir sobre la sintomatología presentada.

Adquiere mucha importancia comprobar que pacientes que sólo se expusieron por vía cutánea e inhalatoria presentaron síntomas de la esfera digestiva, lo cual sugiere que hubo una absorción sistémica del producto. La absorción por vía cutánea es considerada muy escasa por la literatura en general, y la inhalatoria se considera prácticamente inexistente por la escasa volatilidad del producto. Sin embargo, nosotros comprobamos que hubo absorción pues desarrollaron síntomas generales, quizá haya sido por llevar sus manos contaminadas a la boca y deglutir mínimas cantidades.

Más llamativo aun nos resulta la signología neuromuscular, que ha sido descrita también por autores brasileños, sobre la cual no tenemos todavía una explicación fisiopatológica. Por el momento lo reportamos como un hallazgo que surge de esta revisión.

La evolución clínica de la gran mayoría de los pacientes fue buena, respondiendo bien a un tratamiento sintomático.

Excepto en el paciente que evolucionó a la muerte, donde sin duda se había absorbido una dosis altamente tóxica por la gravedad de los síntomas desde el inicio.

Consideramos importante difundir este conocimiento sobre los efectos tóxicos de un herbicida muy utilizado en el país, a nivel del personal de salud, ya que la bibliografía internacional es escasa. También consideramos importante que se difunda este conocimiento a nivel de los usuarios.

Estos últimos deberán estar informados y capacitados en el buen manejo con el objetivo de evitar que los accidentes ocurran, involucrando no sólo al trabajador sino también a niños del ambiente rural.

Summary

Since 1990 there has been a progressive increase in the use of herbicides in Uruguay in agricultural work that caused glyphosate herbicide exposure, widely used according to the *Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT) del Departamento de Toxicología*. Clinical reports from 1997 to 2002 (n = 107) were analysed, considering the following variables: age, sex, exposure types, exposure ways, category and time symptomatology, progression and treatment.

The equation exposure types (intentional, laboral and accidental) and symptoms showed important characteristics; symptoms varied according to exposure ways. Among the conclusions we notice: a) cause of exposure was, in most of the cases, involuntary (accidental and laboral); b) a numerous infant population was accidentally exposed, due to bad storage conditions and bad management at work; c) skin-mucous absorption was proved by local and systemic symptoms; d) finally, there were neuroskeletal symptoms that we could not find so far a physiopathologic explanation.

Résumé

À partir des années 90, on a constaté l'augmentation progressive de l'emploi d'herbicides au domaine agricole

dans notre pays. La conséquence en est l'exposition des paysans à ces herbicides. On fait ici un rapport sur l'exposition au glyphosate, herbicide très employé actuellement, à partir des consultations reçues par le Centre d'Information et d'Assistance Toxicologique (CIAT) du Département de Toxicologie. On a fait la révision des histoires cliniques qui correspondent à des expositions des humains, dans la période 1997-2002, pour un total de 107 cas. On a considéré les variables âge, sexe, type d'exposition, voies, symptômes présentés, temps d'apparition des symptômes, évolution et traitement subi.

On a observé des éléments importants entre le type d'exposition (intentionnelle, de travail et accidentelle) et le type de symptômes, ainsi que des variantes selon les voies d'accès.

Les conclusions les plus importantes en sont: a) la plupart des cas d'exposition a été tout à fait involontaire (accidentelle et de travail); b) une population nombreuse d'enfants a été exposée accidentellement étant donné les mauvaises conditions d'emballage du produit et à sa mauvaise manipulation; c) il est évident que l'absorption cutanée-mucose existe, vus les symptômes locaux et systémiques; d) bref, on signale l'existence de symptômes neuromusculaires pour lesquels on n'a pas encore trouvé d'explication physiopathologique.

Bibliografía

1. **Tomlin, C.D.S.** ed. The pesticide manual. 11ed. Bracknell: British Crop Protection Council, 1997: 646-9.
2. **Cox C.** Responding to a Chemical Goliath. *J Pest Reform* 1998; 18(3): 1-21.
3. **Felsot A.** Herbicide tolerant genes. Part 2: Giddy 'bout Glyphosate. *Agric Environ News* 2000 (175): 6-14.
4. **Grubb, et al.** Non ionic synthetic detergents alkyl ethoxylate. In: Gosselin R, Smith R, Hodge H. Responding to a Chemical Goliath. 5 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1984: 961-2.
5. **Hayes WJ, Laws ER.** Handbook of pesticide toxicology. London: Academic Press, 1991: 1339-40. v.3.
6. **International Programme on Chemical Safety.** Glyphosate. Geneva: WHO, 1994: 11-117. (Environmental Health Criteria, 159).
7. **Modernel R.** Guía uruguaya para la protección y fertilización vegetal. 7ª ed. Montevideo: Alfatrade, 1999: 109-11
8. **Parrot F, Bredy R, Favarel-Garrides JC.** Glyphosate herbicide poisoning: use of a routine aminoacid analyzer appears to be a rapid method for determining glyphosate and its metabolite in biological fluids. *Clin Toxicol.* 1995; 33(6): 695-8.
9. **Talbot A, Shiaw MH, Huang JS, Yang SF, Goo TS, Wang SH, et al.** Acute poisoning with a glyphosate-surfactant herbicide ('Roundup'): a review of 93 cases. *Hum Exp Toxicol* 1991; 10(1): 1-8.