



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
EMPLEO DE GLIFOSATO EN SUELOS AGRÍCOLAS. IMPACTO SOBRE LA
SALUD Y EL MEDIO AMBIENTE**

Autor: Carmen Ximenis Joven

Fecha: Junio 2019

Tutor: María Inmaculada Valverde Asenjo

Índice

Resumen. Palabras clave	2
Introducción	2
1. <i>Enquadre del estudio: identidad y uso del glifosato</i>	2
2. <i>Interés del estudio del glifosato</i>	3
2.1 <i>El glifosato en la Unión Europea</i>	4
Objetivos	5
Material y métodos	5
Resultados y discusión	5
1. <i>Características del glifosato</i>	5
2. <i>Aplicación del herbicida</i>	6
3. <i>Mecanismo de acción</i>	7
4. <i>Cultivos genéticamente modificados resistentes al glifosato</i>	9
4.1 <i>Regulación de organismos genéticamente modificados en la Unión Europea</i>	9
5. <i>Resistencia natural al glifosato</i>	10
6. <i>Dinámica ambiental del glifosato</i>	10
6.1 <i>Glifosato en el suelo</i>	10
6.1.1 <i>Degradación biótica</i>	12
6.1.2 <i>Degradación abiótica</i>	13
6.2 <i>Glifosato en el agua</i>	13
6.3 <i>Glifosato en la atmósfera</i>	13
7. <i>Toxicidad</i>	13
7.1 <i>Mamíferos y seres humanos</i>	14
7.2 <i>Límites máximos de residuos</i>	15
Conclusiones	16
Bibliografía	17

Resumen

El glifosato es un herbicida de amplio espectro utilizado principalmente en agricultura, para el control de malezas y plantas herbáceas. Desde su comercialización en 1974, el glifosato se ha convertido en el herbicida más utilizado a nivel mundial debido a su eficacia y fácil aplicación, incrementando significativamente los rendimientos agrícolas, expiración de la patente e introducción de organismos genéticamente modificados resistentes al glifosato. Su uso aporta una serie de inconvenientes asociados al impacto en los distintos compartimentos ambientales, principalmente el suelo, repercusiones debidas al uso continuado sobre los cultivos, como es el desarrollo de resistencias a los productos utilizados y riesgos para la salud humana como resultado, por ejemplo, de la exposición a los residuos de plaguicidas. En 2015 la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC) incluyó esta sustancia en el grupo 2A como “probablemente carcinogénico para los humanos”, mientras que otras autoridades tanto nacionales como internacionales como la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) o la Agencia Europea de Productos Químicos (ECHA) plantearon que era “improbable que el glifosato plantee un peligro carcinogénico para los humanos” atribuyendo la toxicidad al agente surfactante tallowamina polietoxilada, presente en formulados comerciales. La clasificación de la IARC ha generado un intenso debate entre expertos y miembros de diferentes instituciones nacionales e internacionales y expertos, dividiendo partidarios y críticos respecto a su uso. En este contexto, la rescisión del uso del glifosato que se plantea podría tener efectos negativos sobre la producción agrícola mundial, exportaciones y comercio internacional. En el presente trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre el glifosato, prestando especial atención a la situación actual respecto a la aprobación/autorización de su uso, características, dinámica ambiental y toxicidad.

Palabras clave: glifosato, AMPA, herbicida, plaguicida organofosforado, dinámica ambiental, toxicidad

Introducción

1. Encuadre del estudio: identidad y uso del glifosato

El término de plaguicida se refiere a cualquier sustancia destinada a prevenir, destruir, atraer, repeler o combatir cualquier plaga, incluidas las especies indeseadas, de plantas o animales (FAO, 2015). Los plaguicidas comprenden una amplia variedad de productos muy diferentes en su composición y propiedades, que se clasifican atendiendo a diversos aspectos según se considere el destino de su aplicación (por ejemplo, los fitosanitarios destinados a su utilización en el ámbito de la sanidad vegetal o el control de vegetales), su acción específica (como los herbicidas destinados a eliminar o interferir en el crecimiento de malezas), su constitución química, peligrosidad etc.

En particular, el glifosato, de nombre químico N(-fosfonometil)-glicina (IUPAC), es un herbicida organofosforado de amplio espectro, post-emergente (se aplica después de la emergencia o germinación del cultivo), sistémico (absorbido por la planta y transportado a todos los tejidos), que actúa de manera no selectiva contra malezas y plantas herbáceas anuales y perennes (IARC, 2017; Aparicio et al., 2013). A dosis bajas actúa como regulador del crecimiento de las plantas y como agente desecante (IARC, 2017).

El glifosato se sintetizó por primera vez en 1950 como un compuesto farmacéutico potencial, pero su actividad herbicida no se descubrió hasta 1970 (IARC, 2017). Desde su introducción comercial en 1974 como ingrediente activo del herbicida de amplio espectro 'Roundup®', presente en forma de sal de isopropilamina (Dobson et al., 1994) y como sal de trimetilsulfonio introducida en España en 1989 (IARC, 2017), el glifosato se convirtió rápidamente en el herbicida mundialmente más utilizado en la historia de la agricultura (Martínez et al., 2018) por su eficacia y fácil aplicación, utilizándose comúnmente en aplicaciones de difusión aérea o dirigida mediante pulverización (IARC, 2017; Helander et al., 2012). Tanto la producción como el uso del glifosato se han incrementado en los últimos años debido a factores como, entre otros, la expiración de la patente de Monsanto, en los Estados Unidos en 1991 y fuera de los Estados Unidos en el año 2000, que expandió su producción mundial, o la introducción de organismos genéticamente modificados resistentes al glifosato (IARC, 2017).

El sector agrícola constituye el principal campo de aplicación del glifosato, tanto la agricultura intensiva como la agricultura de conservación, para combatir las malas hierbas que compiten con las especies cultivadas (AECOSAN, 2019) y como defoliante en silvicultura (Helander et al., 2012). En 2014, se utilizaron 826 millones de kg de glifosato a nivel mundial, de los cuales el 90% se aplicaron en la agricultura (Bourguignon, 2018). Los usos no agrícolas, que representan un 10% del uso global de glifosato, incluyen el control de malezas en líneas ferroviarias, parques, jardines domésticos y áreas recreativas (Silva et al., 2018; Helander et al., 2012).

2. Interés del estudio del glifosato

Desde la Segunda Guerra Mundial, el uso de plaguicidas ha ofrecido numerosas ventajas incrementando los rendimientos y reduciendo el trabajo en la agricultura, así como satisfaciendo las necesidades nutricionales de una población humana en rápida expansión. Sin embargo, su uso aporta una serie de inconvenientes que incluyen su impacto en el medio ambiente por su presencia en el aire, agua o suelo, los riesgos para la salud humana como resultado, por ejemplo, de la exposición a los residuos de plaguicidas, o las repercusiones de su uso continuado sobre los cultivos como es el desarrollo de resistencias a los productos utilizados. Los inconvenientes asociados al uso de plaguicidas han generado un debate intenso en la sociedad, miembros de las diferentes instituciones nacionales e internacionales y expertos, dividiendo partidarios y críticos (Bourguignon, 2018). En este contexto radica el interés del estudio del glifosato.

En particular, en 2015 se inicia una controversia a nivel mundial entre la industria y los organismos reguladores como resultado de evaluaciones divergentes con respecto a la posible carcinogenicidad del glifosato. Dicha controversia tiene como punto de partida la clasificación del glifosato realizada por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud que lo clasifica, dentro del grupo de sustancias 2A: “probablemente carcinogénico para los humanos”, al “existir evidencia limitada de una asociación con el cáncer en seres humanos, pero pruebas suficientes de asociación con el cáncer en animales de experimentación” (IARC, 2017). La evidencia de carcinogenicidad en seres humanos, limitada a casos de linfoma no-Hodgkin, se obtuvo a partir de estudios de exposición principalmente agrícola en Estados Unidos, Canadá y Suecia publicados desde 2001 (IARC, 2017). El grupo de sustancias 2A de la IARC incluye plaguicidas como aldrín, DDT, diazinon, y otras sustancias como cloranfenicol, dibenzopireno, el metal cobalto con carburo de tungsteno, creosotas, bifenilos polibromados, etc. (IARC, 2019).

Por otro lado, diversas autoridades nacionales e internacionales y expertos durante sucesivas sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius mostraron su preocupación y oposición a la clasificación de la IARC y rescisión del uso del glifosato planteado por algunos miembros de dicha Comisión, en base a las revisiones periódicas del glifosato efectuadas por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA), la Reunión Conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas (JMPR), así como, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) y la Agencia Europea de Productos Químicos (ECHA), (OMC, 2018). En particular, en el marco del procedimiento de evaluación de productos fitosanitarios en la Unión Europea, la EFSA concluyó en 2015 que “es improbable que el glifosato plantee un peligro carcinogénico para el ser humano” y la ECHA en 2017 concluyó que debía mantenerse la clasificación del glifosato ya que éste no cumple con los criterios para ser considerado carcinógeno, mutágeno y/o tóxico para la reproducción (AECOSAN, 2019).

Las discrepancias entre las conclusiones de dichos organismos y la IARC estriban, principalmente, en las diferencias en el enfoque de los estudios realizados. En particular: i) que la evaluación de la IARC se efectúa con el glifosato puro y formulados comerciales y la de las restantes entidades y la industria se efectúa con el glifosato puro, lo que sugiere que los efectos observados por la IARC pueden deberse a otros componentes de la formulación, como por ejemplo agentes surfactantes, y no al glifosato; ii) que los informes científicos de la IARC se basan en una evaluación del peligro y no del riesgo; iii) que mientras que los expertos de IARC solo consideran informes que han sido publicados en revistas científicas de relevancia, los expertos de las restantes entidades consideran un rango de evidencia mucho más amplio que incluye artículos de la industria no publicados, en línea con la idea de que el fabricante debe probar que su sustancia activa cumple con los criterios de corte (AECOSAN, 2019; OMC, 2018). Se esgrime, a su vez, que la rescisión del uso del glifosato planteada podría originar efectos negativos sobre la producción agropecuaria mundial y las exportaciones, comercio internacional, precios de los productos agrícolas, etc. (OMC, 2018).

2.1 El glifosato en la Unión Europea

En la Unión Europea, los plaguicidas están sujetos a un proceso de aprobación dual: las sustancias activas se aprueban a nivel de la UE y, posteriormente, se autoriza a nivel de los Estados Miembros la aplicación en su territorio de los productos comerciales (que incorporan una o más sustancias activas).

Para obtener la aprobación, una sustancia activa debe cumplir una serie de criterios, basados principalmente en el peligro que plantea una sustancia y no en el riesgo relacionado con la exposición a la sustancia (Tabla 1) (Bourguignon, 2017). En noviembre de 2017, los 28 Estados Miembros de la Unión Europea adoptaron la propuesta de la Comisión para renovar la autorización de uso del glifosato por cinco años, hasta noviembre de 2022, en lugar de los 15 años habituales (AECOSAN, 2019; Bourguignon, 2018)

Tabla 2. Principales criterios para la aprobación de sustancias activas (Bourguignon, 2017)

	Productos fitosanitarios
Efectos en la salud humana	No puede clasificarse como cancerígeno, mutagénico o tóxico para la reproducción
	No puede considerarse disruptor endocrino
Efectos en el medio ambiente	No puede considerarse una sustancia persistente, bioacumulable y tóxica o como una sustancia muy persistente, muy bioacumulable
	No puede considerarse un contaminante orgánico

Los productos fitosanitarios se autorizan a nivel de Estado Miembro. Para recibir la autorización, deben cumplir una serie de criterios, entre ellos, que sus sustancias activas estén aprobadas; que sea suficientemente eficaz en condiciones realistas de uso; no tengan ningún efecto perjudicial, ni directa ni indirectamente, en seres humanos o animales; y no tengan un impacto inaceptable en el medio ambiente (Bourguignon, 2017). Esta renovación permite a los Estados Miembros revisar las autorizaciones para estos productos en su territorio, pudiendo incluir restricciones para su uso e incluso retirarlos. En España, el Ministerio para la Transición Ecológica es el organismo encargado de la autorización y registro de productos fitosanitarios (AECOSAN, 2019).

En 2002, el glifosato se aprobó por primera vez a nivel de la UE, por un período de 10 años. Los productos fitosanitarios a base de glifosato están actualmente autorizados en todos los Estados miembros de la UE. No obstante, las opiniones de las partes interesadas y los Estados Miembros sobre el tema están fuertemente divididas. El Parlamento Europeo ha pedido que se eliminen todos los usos del glifosato para finales de 2022 (Bourguignon, 2018)

Objetivos

Los objetivos de este trabajo son, por tanto, realizar una revisión bibliográfica sobre el glifosato, con énfasis en los siguientes aspectos:

- Conocer las características del glifosato, su modo de aplicación, mecanismo de acción, obtención de cultivos genéticamente modificados resistentes al glifosato y su regulación en la UE y aparición de resistencia natural al glifosato en malas hierbas.
- Conocer los factores implicados en su dinámica y toxicidad ambiental en suelo, agua y aire, incluyendo movilidad, degradación y persistencia en los distintos compartimentos ambientales.
- Conocer la toxicidad ambiental y humana producida por los herbicidas a base de glifosato

Material y métodos

Para la realización del presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de artículos científicos disponibles en bases de datos on-line como Pubmed y Web of Science. Se han consultado las web y documentos extraídos de dichas páginas web: International Programme on Chemical Safety- Chemical Safety information from Intergovernmental Organizations (IPCS- INCHEM), European Food Safety Authority (EFSA), Food and Drug Administration (FDA), International Agency for Research on Cancer (IARC), Agencia Española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición (AECOSAN), Organización Mundial del Comercio (OMC), Glyphosate Task Force.

Resultados y discusión

1. Características del glifosato

El glifosato es un ácido orgánico débil, de fórmula empírica $C_3H_8NO_5P$, sólido, cristalino, inodoro e incoloro que resulta de la unión de una molécula de glicina y otra de fosfonometilo. (Dobson et al., 1994; IARC 2017). Tiene una solubilidad media en agua (11'6 g/L, 25 ° C), es

insoluble en disolventes orgánicos comunes como acetona, etanol o xileno y posee una baja volatilidad (presión de vapor de 1.31×10^{-5} Pa, 25 ° C) (IARC 2017). Presenta una baja liposolubilidad (log Kow de -2,8), (Dobson et al., 1994) por lo que no es susceptible de acumularse en tejidos grasos. La molécula de glifosato es anfótera y tiene tres grupos activos: el carboxilo ($pK_{a1}=2'23$), el fosfonato ($pK_{a2}= 5'46$) y el amino ($pK_{a3}= 10'14$). A pH inferior a 2'23, la molécula tendrá una carga neta igual a 0, puesto que el grupo carboxilo no estará ionizado y la carga positiva del grupo amino se verá compensada con la carga negativa del fosfonato; en caso de que el pH se encuentre entre 2'23 y 5'46 estarán ionizados los tres grupos quedando una carga neta negativa igual a 1; si el pH se encuentra entre 5'46 y 10'14 el fosfonato perderá otro protón por lo que la carga neta negativa será igual a 2; por último, a pH superior a 10'14 el grupo amino no estará ionizado y por tanto la molécula tendrá una carga neta negativa igual a 3 (Martínez et al., 2018). El glifosato es un compuesto organofosforado, estructuralmente similar a otros herbicidas organofosforados, pero en este caso no inhibe la actividad de la acetilcolinesterasa (IARC, 2017).

La mayor parte de las impurezas que contiene el glifosato de grado técnico, cuya pureza es superior al 90%, son formaldehído, N-nitrosoglifosato y N-nitroso-N-fosfonometilglicina. Para aumentar la solubilidad del glifosato en agua, se formula, a partir de su sal en forma de isopropilamina, monoamonio, potasio, sodio o trimetilsulfonio. Existen distintas formulaciones en el mercado (IARC, 2017) en las que el glifosato se encuentra en distinta proporción (Tabla 2). La mayoría de las formulaciones comerciales son líquidas y contienen el principio activo en forma de sal de isopropilamina disuelto en agua y un agente surfactante (Monsanto, 2008). El agente surfactante utilizado hasta 2016 fue tallowamina polietoxilada (POE-T), que pertenece al grupo de las polioxietil aminas (POEAs); éstas son surfactantes no iónicos obtenidos a partir de grasa animal que se utilizan en gran variedad de productos como detergentes y otros productos de limpieza (Martens et al., 2015). Actualmente, como consecuencia de la prohibición del uso en la Unión Europea de la POE-T en productos fitosanitarios (Rgto. UE 2016/1313), se ha reemplazado ésta por otros tensioactivos como los alquilpoliglucósidos (APG) o la betaína. Las formulaciones comerciales pueden contener otros ingredientes activos además de glifosato, como el ácido 2-4-diclorofenoxiacético (2,4-D) o el ácido (4-cloro-2-metilfenoxi) acético (IARC, 2017).

Tabla 2. Proporción de glifosato en las distintas formulaciones comerciales (IARC, 2017)

Formulaciones comerciales	Porcentaje de glifosato
líquido concentrado	5'0-62%
líquido listo para usar	0'5-2%
aerosoles	0'75-0'96%
sólido	76-94%
pellets/pastillas	60-83%

2. Aplicación del herbicida

Los herbicidas a base de glifosato pueden utilizarse directamente o diluirse en agua y pulverizarse. Las tasas de aplicación varían dependiendo del tipo de malezas y aplicación que vaya a realizarse, oscilando normalmente entre 0'36-2'52 kg por hectárea. El método de aplicación más utilizado es la pulverización, aunque a veces pueden requerirse técnicas

especializadas como por ejemplo aplicaciones localizadas. Los momentos de aplicación del glifosato en agricultura son (Glyphosate Task Force, 2019):

- Aplicación entre la cosecha y la siembra: es el método habitual, con este procedimiento se controlan las malezas antes de sembrar el siguiente cultivo. Esta estrategia se utiliza sobre todo en cultivos de invierno entre los que se encuentran la soja, el trigo o la cebada y se combaten tanto malezas anuales como perennes.
- Aplicación posterior a la siembra y previa a la emergencia: se utiliza para cultivos en los que las semillas de las malezas germinen tras la siembra, ya que éstas competirían con el cultivo reduciendo así el rendimiento.
- Aplicación previa a la cosecha: para el control de malezas perennes que florezcan y mueran antes de la cosecha.

El glifosato se aplica durante todo el año especialmente en las regiones en las que se practica la agricultura intensiva, también en cultivos genéticamente modificados resistentes al glifosato como los cultivos de soja, cebada o trigo (Silva et al., 2018).

3. *Mecanismo de acción*

Este herbicida penetra a través de las hojas y partes aéreas de la planta, distribuyéndose por toda la planta y llegando a raíces y brotes (Glyphosate Task Force, 2019). Actúa en estos puntos inhibiendo el crecimiento y produciendo finalmente la necrosis y muerte del vegetal (Monsanto, 2008). No se absorbe por las raíces ya que el glifosato se une fuertemente a arcillas y coloides del suelo.

El glifosato es un herbicida inhibidor de la enzima 5-enolpiruvil shikimato 3-fosfato sintasa (EPSP sintasa) implicada en la ruta del ácido shikímico; esta enzima cataliza la reacción de transferencia del resto enolpiruvil del fosfoenolpiruvato (PEP) al hidroxilo en posición 5 del shikimato-3-fosfato (S3P) produciendo 5-enolpiruvilshukimato-3-fosfato (EPSP) y fosfato inorgánico (Pollegioni et al., 2011). La EPSP sintasa se encuentra en su conformación abierta cuando se encuentra libre; la unión del S3P provoca un cambio en la enzima haciendo que ésta adquiera una conformación cerrada, a la que se une el PEP (Pollegioni et al., 2011). Una vez que el glifosato es absorbido por la planta éste se une al sitio activo de la enzima EPSP sintasa debido a las similitudes estructurales entre el glifosato y el PEP, impidiendo que la enzima catalice la unión del PEP con el S3P (Figuras 1 y 2) (Pollegioni et al., 2011; Villalba, 2009).

La ruta del ácido shikímico se produce en plantas, hongos, bacterias y parásitos apicomplejos pero no en animales; en plantas, la EPSP sintasa se codifica en el núcleo celular y posteriormente es transportada mediante un péptido al cloroplasto, lugar en el que se produce dicha ruta en los vegetales (Pollegioni et al., 2011; Villalba, 2009). A través de esta vía se sintetizan los aminoácidos aromáticos fenilalanina, triptófano y tirosina (Helander et al., 2012), precursores de la síntesis de compuestos como ligninas, alcaloides, flavonoides, ácidos benzoicos, hormonas vegetales y proteínas (Ávalos García y Pérez-Urria Carril, 2009). Esta ruta emplea un 20% del carbono fijado durante la fotosíntesis (Villalba, 2009). La interrupción de esta vía evita la síntesis de aminoácidos aromáticos, causando la muerte de la planta ya que sin estos compuestos no puede continuar su crecimiento. Por este motivo, para que el glifosato funcione la planta debe estar en fase de crecimiento activo, una vez que ha germinado (Glyphosate Task Force, 2019).

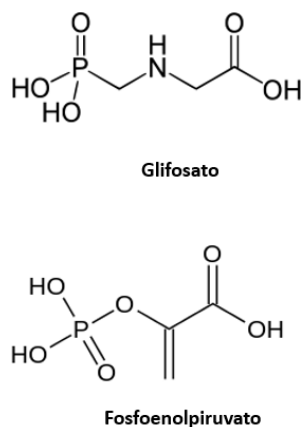


Figura 1. Parecidos estructurales entre glifosato y fosfoenolpiruvato.

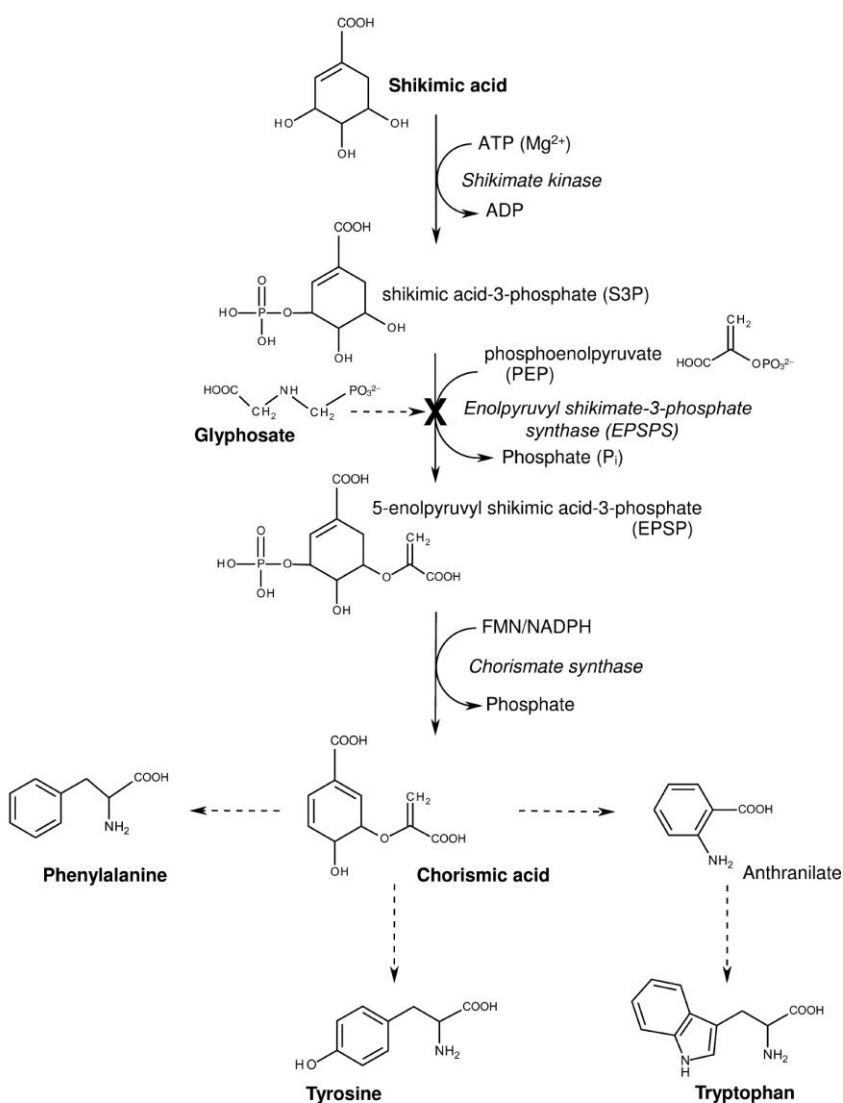


Figura 2. Mecanismo de acción del glifosato en la ruta del ácido shikímico (Pollegioni et al., 2011)

4. Cultivos genéticamente modificados resistentes al glifosato

Dado que el glifosato es un herbicida de amplio espectro, se han obtenido cultivos genéticamente modificados en los que se ha introducido la resistencia al glifosato de modo que al aplicarse éste actúa únicamente sobre las malezas sensibles (Helander et al., 2012). Esta resistencia se consigue modificando la enzima EPSP sintasa de las plantas. Las proteínas de la EPSP sintasa se han dividido principalmente en dos tipos, clase I y clase II. La EPSP sintasa de clase I se encuentra en todas las plantas y algunos microorganismos y es sensible al glifosato, mientras que la EPSP sintasa de clase II se encuentra en *Pseudomonas stutzeri* A1501, la cepa CP4 de *Agrobacterium tumefaciens*, *Halothermothrix orenii* H168 y *Bacillus cereus*. El gen *aroA* de la EPSP sintasa de clase II de la cepa CP4 *Agrobacterium tumefaciens* se ha utilizado para mejorar la tolerancia al glifosato en plantas transgénicas (Liu F., Cao Y. 2018). Al introducir este gen se produce un cambio en la secuencia de aminoácidos de la EPSP sintasa de la planta, haciendo que la enzima modificada catalice las reacciones en las que se ve implicada pero no sea reconocida por el glifosato (Consejo Argentino para la Información del Desarrollo a la Biotecnología, 2007).

Durante los últimos años ha habido un aumento en el uso de organismos genéticamente modificados resistentes al glifosato en los cultivos, lo que implica un aumento del uso de este herbicida (Helander et al., 2012). El mayor productor de estos organismos es Estados Unidos, aunque en países como Argentina, Canadá o Brasil existen también grandes cultivos de soja, maíz, colza y algodón modificados genéticamente que contribuyen en gran medida a las cantidades de glifosato utilizadas a nivel mundial (Silva et al., 2018).

4.1 Regulación de organismos genéticamente modificados en la Unión Europea

Un organismo modificado genéticamente (OMG) o transgénico es “aquel que haya sido modificado de una manera que no se produce naturalmente en el apareamiento ni en la recombinación natural” (Ley 9/2003 de 25 de abril). Un OMG se obtiene mediante técnicas que permiten la inclusión en un organismo de material genético que procede de una especie diferente (AECOSAN, 2019); así se consigue dotar al organismo original de nuevas características. De los OMG autorizados para el cultivo con fines comerciales en Europa, actualmente únicamente se cultiva el maíz MON810, sintetizado por Monsanto®, resistente a la plaga del taladro siendo España el mayor productor a nivel europeo de esta variedad de maíz (Universidad Internacional de Valencia). A pesar de que la Unión Europea no es exportador de organismos genéticamente modificados, es el mayor importador a nivel mundial de soja, colza y maíz (además de cultivarlo) transgénicos. La soja es el organismo genéticamente modificado más cultivado mundialmente y combina modificaciones que le confieren resistencia frente a herbicidas, como el glifosato, o insectos. El consumo de soja en Europa supera notoriamente al cultivo, por lo que es necesario importar casi el 80% a otros países, como Estados Unidos, Argentina o Brasil.

En España las actividades con organismos genéticamente modificados están reguladas por la Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada (cualquier actividad por la que se modifique el material genético de un organismo o por la que este, así modificado, se cultive, almacene, emplee, transporte, destruya o elimine, siempre que en la realización de tales actividades se utilicen barreras físicas o una combinación de estas con barreras químicas o biológicas, con el fin de limitar su contacto con la población y el medioambiente) , liberación voluntaria, y comercialización de organismos modificados genéticamente, y por el RD 178/2004, de 30 de enero, por el que se aprueba el

Reglamento General para el Desarrollo y Ejecución de dicha Ley (Ministerio para la Transición Ecológica).

En Europa el glifosato se aplica principalmente sobre cultivos de cereales, semillas oleaginosas, viñedos y huertos (Silva et al., 2018) que no son cultivos genéticamente modificados resistentes al glifosato.

5. Resistencia natural al glifosato

De manera natural y con baja frecuencia, pueden ocurrir mutaciones en algunos biotipos vegetales que les confieran resistencia a herbicidas; estas resistencias aumentan cuando se utiliza el mismo herbicida repetidamente, haciendo que se incremente el número de malezas resistentes respecto al número de malezas sensibles. Este tipo de resistencias se adquieren de forma natural a través de tres mecanismos:

- a. Modificación del sitio de acción: cualquier cambio en la estructura de la enzima EPSP sintasa implica que el glifosato no la reconozca y que por tanto no actúe sobre ésta. De esta manera la enzima continuará catalizando la ruta del ácido shikímico (Villalba, 2009).
- b. Detoxificación por metabolización: los biotipos resistentes degradarían el glifosato a metabolitos no fitotóxicos antes de que este actúe (Villalba 2009).
- c. Reducción de la absorción o el transporte: la absorción del herbicida se puede ver reducida según las características de la especie tratada, por ejemplo, la cantidad de ceras presentes en las hojas marcarán la fijación del producto y por tanto su absorción. También influye el transporte del herbicida a través de la planta una vez que es absorbido, pudiendo no llegar al sitio de acción (Villalba 2009). Este es el principal motivo por el que se generan malezas resistentes. Se ha visto además que algunas de las malezas resistentes tienen la capacidad de secuestrar al glifosato en las vacuolas, reduciendo así la cantidad que llega a los meristemos (Pollegioni et al., 2011).

La mayoría de casos de resistencia a herbicidas tienen lugar en zonas donde hay explotaciones comerciales y los agricultores tienden a utilizar un solo herbicida (Villalba, 2009). Para evitar que se generen estas resistencias, se recomienda utilizar el glifosato intercalándolo con otros tratamientos o combinándolo con otros herbicidas (Pollegioni et al., 2011).

6. Dinámica ambiental del glifosato

6.1 Glifosato en el suelo

Actualmente existe un gran interés por el impacto ambiental que el glifosato puede provocar debido a las grandes cantidades que se aplican anualmente a nivel mundial (Aparicio et al., 2013).

Se considera que el glifosato se degrada fácilmente en el suelo, aunque su persistencia varía ampliamente: su vida media (DT50) oscila entre 1 y 197 días y su DT90 (tiempo requerido para que el 90% del glifosato aplicado inicialmente desaparezca del suelo) entre 40 y 280 días. Su principal metabolito, el ácido aminometilfosfónico (AMPA) es más persistente en el suelo que el glifosato, con una vida media que oscila entre 23 y 958 días. La clasificación de los

plaguicidas en función de su vida media de efectividad se recoge en la Tabla 3 (Ramírez y Lacasaña, 2001).

Tabla 3. Clasificación de los plaguicidas en función de su vida media (Ramírez y Lacasaña, 2001)

Persistencia	Vida media
No persistente	De días a 12 semanas
Moderadamente persistente	De 1 a 18 meses
Persistente	De varios meses a 20 años
Permanentes	Indefinidamente

La información disponible en cuanto a los residuos de glifosato en suelos europeos y el impacto que éstos provocan es escasa y poco actualizada (Silva et al., 2018, Bento et al., 2016). Además, la mayor parte de los estudios realizados sobre la movilidad y el destino ambiental del glifosato y el AMPA son estudios de laboratorio en condiciones controladas (Aparicio et al. 2013).

Los herbicidas que contienen glifosato acceden al suelo y entorno de las áreas tratadas. Ya en el suelo, las características edáficas y las condiciones ambientales influyen en el comportamiento del glifosato, variando de un suelo a otro (Aparicio et al., 2013).

El glifosato es retenido por los coloides del suelo, como los minerales de arcilla, materia orgánica y óxidos metálicos (Aparicio et al., 2013) y tanto éste como el AMPA se acumulan fuertemente en los centímetros superiores de los suelos restringiendo su absorción por las raíces (Silva et al., 2018) y reduciendo su transporte por lixiviación o escorrentía. Estas características reducen su movilidad limitando el riesgo asociado a la forma libre del pesticida (Helander et al., 2012). En particular, el grupo metilfosfónico del glifosato forma complejos estables por la unión de éste a compuestos arcillosos. El glifosato una vez en el suelo puede removilizarse por competencia con el fósforo: dado que existe una similitud estructural entre los fosfatos de estos fertilizantes y el grupo fosfometilo del glifosato, se producen interacciones competitivas entre ambos por unirse a los coloides del suelo, siendo la movilización y posterior lixiviación del herbicida más probable en cultivos en los que se aplican fertilizantes fosfatados tras la aplicación del glifosato (Padilla and Magdi Selim, 2018), movilidad y lixiviación que puede favorecerse si en el suelo existe un predominio de arenas (Bergström et al., 2011).

Además de reducir la absorción de nutrientes en los suelos agrícolas, la presencia de glifosato libre en los suelos podría causar cambios en las poblaciones microbianas y sus actividades (Aparicio et al., 2013) con consecuencias en los entornos agrícolas: puede interactuar con organismos no diana o causar efectos fitotóxicos en algunos cultivos (Martínez et al., 2018) y modificar la población microbiana favoreciendo su proliferación o aportando toxicidad. En este sentido, se ha encontrado que algunas especies de hongos que causan enfermedades en las plantas aumentan en los suelos tratados con glifosato (Zobiolo et al., 2011), y que las poblaciones de microorganismos que suprimen los hongos causantes de enfermedades disminuyen en los suelos tratados (Kuklinsky-Sobral et al., 2005).

Por otro lado, glifosato tiene la capacidad de translocarse del tejido vegetal (raíz) hacia el suelo, aumentando, de dos a seis veces, su persistencia en suelos en los que pudiesen existir restos de plantas a los que previamente se aplicó el herbicida (Doublet et al., 2009).

6.1.1 Degradación biótica

La degradación microbiana se considera el proceso de transformación más importante para determinar la persistencia de los herbicidas en el suelo (Aparicio et al., 2013). Este proceso se lleva a cabo tanto en condiciones aeróbicas como anaeróbicas por la microflora del suelo (Aparicio et al., 2013). Algunas bacterias son capaces de degradar el glifosato y se han identificado cepas que utilizan este compuesto como única fuente de carbono, nitrógeno o fósforo. El crecimiento de estas cepas es más lento en comparación con las que obtienen fósforo, carbono y nitrógeno a partir de otras fuentes inorgánicas (Dobson et al., 1994).

Los microorganismos del suelo son capaces de metabolizar el glifosato por dos vías diferentes (Figura 3) (Pollegioni et al., 2011):

- La escisión del enlace carbono-fósforo, lo que resulta en la formación de fosfato y sarcosina (la vía de la liasa C-P), por ejemplo por *Pseudomonas sp.*
- La escisión oxidativa del enlace carbono-nitrógeno en el lado del carboxilo, catalizada por la glifosato oxidorreductasa (GOX), que resulta en la formación de AMPA y glioxilato (la vía AMPA).

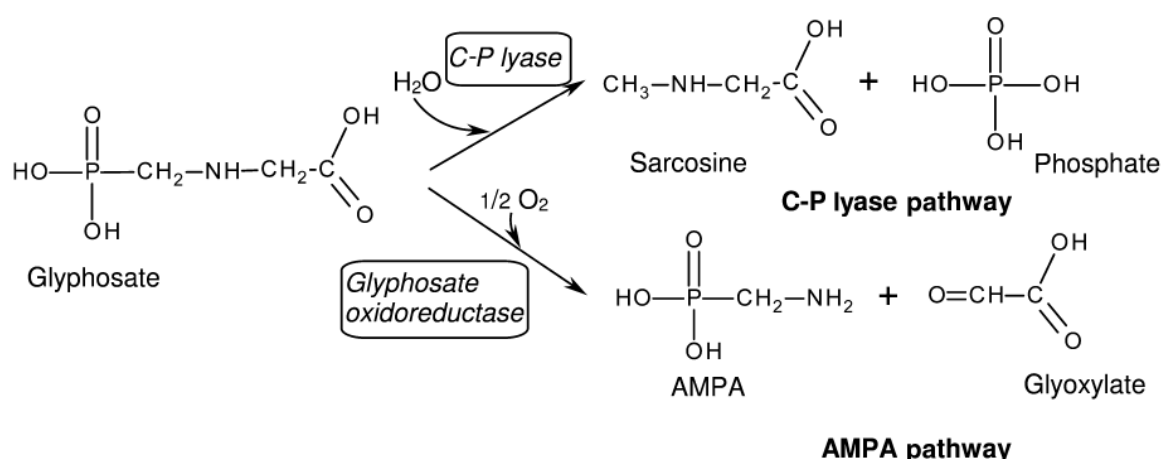


Figura 3. Principales rutas de degradación microbiana del glifosato (Pollegioni et al., 2011)

La vía AMPA parece ser la ruta predominante para la degradación de glifosato en el suelo por un número de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

La temperatura y la humedad del suelo son los dos factores más importantes que regulan la actividad microbiana aumentando las tasas de mineralización del glifosato, mientras que en condiciones frías y secas persiste hasta 30 veces más; por su parte, el ácido aminometilfosfónico (AMPA) persiste más tiempo en el suelo, incluso en condiciones cálidas y húmedas (Bento et al., 2016). En lugares donde se producen inviernos fríos y secos la aplicación repetida de glifosato, tanto en cultivos de invierno como en barbecho, podría producir la contaminación del suelo debido a la acumulación del herbicida y sus compuestos de degradación, con el consiguiente riesgo para el medio ambiente y la salud humana (Bento et al., 2016). Por ejemplo, en regiones boreales del norte de Europa, caracterizadas por largos

inviernos biológicamente inactivos y cortas temporadas de crecimiento, el glifosato persistirá por más tiempo. Estudios sobre los residuos del herbicida en estos ambientes han demostrado que el glifosato y su principal metabolito de degradación, el AMPA, son detectables incluso años después desde la última pulverización (Helander et al., 2012).

6.1.2 Degradación abiótica

La degradación del glifosato y el AMPA difiere significativamente si las condiciones son bióticas o abióticas: mientras que en condiciones bióticas se degrada rápidamente, la degradación de glifosato y del AMPA en condiciones abióticas es insignificante (Bento et al., 2016).

En particular, en los estudios realizados en laboratorio sobre el glifosato y el AMPA se ha encontrado que, ambos son altamente estables a la hidrólisis y a la fotólisis no encontrándose productos de degradación significativos. Por otro lado, a pesar de que jueguen un papel menor en la degradación de herbicidas, compuestos reducidos de azufre y materia orgánica disuelta presentes de forma natural en los suelos pueden promover la degradación (Bento et al., 2016).

La volatilización del glifosato del suelo es despreciable debido a su baja presión de vapor (1.31×10^{-5} Pa, 25 ° C) (Bento et al.2016).

6.2 Glifosato en el agua

En general, los plaguicidas presentes en el suelo pueden ser arrastrados por el agua de lluvia hacia los cursos superficiales (ríos, arroyos, etc.) y acceder a través del suelo a los acuíferos. Sin embargo, dado que el glifosato se une fuertemente a la mayoría de los suelos, tiene un bajo potencial para moverse a través de éstos para contaminar las aguas subterráneas, donde el glifosato y el AMPA solo se han detectado esporádicamente y en bajas concentraciones, lo que indica que la lixiviación de estos compuestos baja (Silva et al., 2018). Por otro lado, la escorrentía superficial puede causar el movimiento de partículas del suelo que llevan retenido el glifosato, terminando en cursos de agua superficiales donde el glifosato puede degradarse y acumularse en el sedimento del fondo (Aparicio et al., 2013), aunque en aguas de origen natural, el glifosato se liga rápidamente a la materia sólida disuelta y en suspensión. También puede alcanzar las aguas superficiales por deposición atmosférica del glifosato como tal o adsorbido a partículas en suspensión (IARC 2017).

6.3 Glifosato en la atmósfera

Un porcentaje de los productos aplicados inicialmente sobre los cultivos se pierde debido a procesos eólicos, haciendo que pueda llegar a otras regiones terrestres, oceánicas o a la atmósfera. Los estudios realizados indican que el glifosato puede permanecer en la atmósfera y, por tanto, ser arrastrados por la lluvia y redistribuido al suelo nuevamente (Silva et al., 2018).

7. Toxicidad

Las condiciones en las que se han llevado a cabo gran parte de los estudios han sido muy limitadas y en el laboratorio (Helander et al., 2012). Además, la mayoría de los estudios llevados a cabo hasta el momento no tienen en cuenta su principal producto de degradación, el AMPA (Bento et al., 2016).

Debido a que la ruta del ácido shikímico sólo ocurre en plantas y en algunos microorganismos, se cree que la toxicidad tanto para el medio ambiente como para humanos

y animales es baja. Sin embargo, su seguridad se ha puesto recientemente en entredicho ya que éste compuesto puede movilizarse desde el suelo y transportarse a través del agua del suelo afectando finalmente a organismos no diana (Helander et al., 2012).

7.1 Mamíferos y seres humanos

El glifosato accede al organismo por vía oral, dérmica e inhalatoria. En el caso de la vía oral, la ingesta suele ser accidental o a través de alimentos contaminados, aunque también puede haberse producido una ingesta intencionada. En cualquier caso, la formulación comercial a la que se le ha atribuido una mayor letalidad es aquella en la que el glifosato se encuentra en su forma de sal de trimetilsulfonio, puesto que ésta favorece la absorción tras la exposición oral (IARC 2017; Obiols Quinto, 1999). En casos de intoxicación intencionada con herbicidas a base de glifosato, los niveles de éstos en sangre variaron desde 61 mg/L en las intoxicaciones de leves a moderadas hasta 4146 mg/L en intoxicaciones mortales (IARC, 2017). La EPSP sintasa no se encuentra en mamíferos, por lo que el glifosato no se metabolizará de manera eficiente en estos organismos excretándose finalmente por la orina sin haber sufrido cambios; sin embargo, se cree que el glifosato puede metabolizarse por la microbiota intestinal en humanos y roedores (IARC, 2017). La FDA determinó la tasa residual de glifosato en productos de origen animal (leche o huevos) conjuntamente con la detección de éste en muestras de orina humana e indicaron que puede acceder al cuerpo humano a través de la cadena trófica (Ren et al., 2018). Otros estudios concluyeron además que el agente surfactante tallowamina polietoxilada (POE-T), utilizado en algunas formulaciones comerciales a base de glifosato, resulta más tóxico por vía oral que el glifosato en sí (Henderson et al., 2010).

Posteriormente, en octubre de 2015 y a raíz del informe publicado por la IARC en marzo de ese mismo año, la EFSA comunicó a la Comisión Europea su declaración sobre la evaluación toxicológica de la tallowamina polietoxilada: este agente surfactante presenta una toxicidad significativa en comparación con el glifosato, pudiendo afectar a la salud humana cuando se usa en productos fitosanitarios. Se consideró que muchos de los datos toxicológicos recogidos en humanos relacionados con los herbicidas a base de glifosato podrían deberse a la POE-T (Rgto. UE 2016/1313). Por este motivo y desde agosto de 2016, todos los Estados Miembro deben velar porque los productos fitosanitarios a base de glifosato no contengan tallowamina polietoxilada (Rgto. UE 2016/1313).

Por vía dérmica se absorben pequeñas cantidades, ya que las sales de glifosato se disuelven en agua y deben atravesar el estrato córneo, que es rico en lípidos. Como se ha indicado anteriormente, el glifosato presenta una baja liposolubilidad (log Kow de -2,8), (Dobson et al., 1994) por lo que no es susceptible de acumularse en tejidos grasos. En cuanto a la vía inhalatoria se considera una vía minoritaria ya que el glifosato se formula normalmente como su sal de isopropilamina, la cual tiene una baja presión de vapor (IARC 2017). Tanto la vía dérmica como la inhalatoria están estrechamente relacionadas con la manipulación de estos compuestos y, por tanto, con la exposición laboral y accidental (Obiols Quinto, 1999).

En cuanto a la población con riesgo potencial de exposición a estos compuestos se encuentra el personal de empresas agrícolas que se dedican a la aplicación de herbicidas y trabajadores que manipulan o entren en contacto con este tipo de productos. La población general está expuesta principalmente a través de la residencia cerca de las áreas de aplicación, y tanto el uso doméstico como la ingesta representan un bajo nivel de exposición (Obiols Quinto, 1999).

Según la ECHA (2017), “no se ha demostrado que el glifosato sea carcinógeno, mutagénico o que afecte negativamente a la reproducción (p. ej., reducción de la fertilidad o aparición de malformaciones), pero puede causar lesiones oculares graves, se ha clasificado como corrosivo, y ejercer toxicidad en la biota acuática con efectos duraderos”. Esta conclusión no tiene en cuenta los niveles de glifosato o de las formulaciones a base de glifosato en los compartimentos ambientales (atmósfera, ecosistemas acuáticos, etc.) (Silva et al., 2018).

No obstante, en estudios de toxicidad realizados en mamíferos han demostrado que el glifosato puede producir toxicidad en el sistema reproductivo incluyendo pérdida de embriones, defectos de nacimiento, parto prematuro o toxicidad en células de la placenta (Ren et al., 2018). También se ha demostrado que los animales expuestos a herbicidas que contienen como principio activo glifosato pueden padecer letargia, falta de apetito e incluso vómitos prolongándose entre 2 y 24 horas tras la exposición. Se cree que los compuestos responsables de provocar esta sintomatología son los agentes surfactantes utilizados en formulaciones comerciales (Henderson et al., 2010).

Cuando el agente surfactante POE-T se presenta en concentraciones suficientemente altas, puede producir daño en las membranas celulares. Pueden producir irritación en la piel, corrosión en los ojos e irritación de las mucosas respiratoria y gastrointestinal. Este potencial de irritación y sensibilización disminuye al diluirse en agua la formulación comercial de glifosato concentrado (Martens et al., 2015).

Estudios realizados en especies acuáticas determinaron que el compuesto produce toxicidad aguda y crónica (Silva et al., 2018, Ren et al., 2018). Tal y como se ha mencionado anteriormente, el glifosato accede a los organismos a través de la cadena trófica, por tanto, al ocupar los peces niveles tróficos más altos que otros organismos, éstos pueden ingerir productos contaminados con glifosato como algas, invertebrados u otras especies de peces de menor tamaño. Sin embargo, los peces parecen ser menos sensibles que los anfibios a la exposición directa a los herbicidas a base de glifosato. Tal y como ocurre en otros organismos acuáticos, la mayor parte de la toxicidad que presentan las formulaciones comerciales a base de glifosato se han atribuido al agente surfactante utilizado, del grupo de las polioxietil aminas (POEAs) (Annet et al., 2014).

7.2 Límites máximos de residuos

Se han establecido unos límites máximos de residuos (LMR), que son las cantidades máximas de pesticidas y sus residuos permitidos en alimentos o piensos, cuyo cumplimiento garantiza a los consumidores su protección en la dieta. Para establecer estos límites se tienen en cuenta los efectos para la salud a corto y a largo plazo. En el caso del glifosato la EFSA establece unos LMR específicos para cada alimento o grupo de alimentos (AECOSAN, 2019). En el caso de los residuos de glifosato los LMR permitidos en alimentos de origen vegetal oscilan entre 0'1 mg/kg en alimentos como leguminosas, 10 mg/kg en guisantes y hasta 50 mg/kg, en el caso de las setas silvestres (Rgto. (CE) Nº 149/2008).

Tras la revisión anual del cumplimiento de estos LMR en los cultivos tratados con glifosato, la EFSA ha determinado que “no se espera que los niveles de exposición actuales representen un riesgo para la salud humana” (AECOSAN, 2019).

Conclusiones

El glifosato es el herbicida mundialmente más utilizado y en mayores cantidades en la historia de la agricultura por su eficacia y fácil aplicación. Sin embargo, desde 2015, su clasificación como “probablemente carcinogénico para los humanos” por la IARC ha abierto un intenso debate y discrepancia entre miembros y expertos de diferentes instituciones nacionales, europeas e internacionales, y que radican en las diferencias en el enfoque, tipo de evaluación e información utilizada.

Destacar que, en general, las condiciones en las que se han llevado a cabo gran parte de los estudios han sido muy limitadas y en el laboratorio y la mayoría de los estudios realizados hasta el momento no tienen en cuenta su principal producto de degradación, el AMPA de comportamiento similar al glifosato.

Desde el punto de vista ambiental el principal medio afectado es el suelo, por las características de aplicación, edáficas (coloides) y condiciones ambientales (temperatura y humedad) influyendo en su movilidad y destino final, aunque la presencia de glifosato en el suelo podría cambiar el equilibrio de bacterias y hongos, alterando a su vez las funciones del ecosistema del suelo y la salud de las plantas. La degradación biótica es el principal mecanismo implicado en su eliminación. Su presencia en el aire y en el agua es minoritaria.

Destaca la vía oral como principal vía de exposición en el sector agrícola mediante la aplicación, manipulación y contacto con el herbicida. Para la población general, la principal vía de contacto es la ingestión de productos agrícolas cuyos límites máximos de residuos están regulados.

El glifosato puede causar lesiones oculares graves, se ha clasificado como corrosivo, y puede ejercer toxicidad en la biota acuática con efectos duraderos. Se cree que el agente responsable de la toxicidad atribuida a las formulaciones comerciales a base de glifosato, es el agente surfactante tallowamina polietoxilada, prohibido en 2016 en la Unión Europea en productos fitosanitarios que contengan glifosato.

Bibliografía

- AECOSAN. 2019. Glifosato: revisión de la seguridad de los límites máximos de residuos. En: 2019_02_15_Nota web glifosato_revisión de la seguridad de LMR_actualizadaV2.docx. Agencia española de Consumo, Seguridad Alimentaria y Nutrición.
http://www.aecosan.mssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/GLIFOSATO.pdf (acceso 27 marzo 2019).
- Annet R., Habibi H.R., Hontela A. 2014. Impact of glyphosate and glyphosate-based herbicides on the freshwater environment. *Journal of Applied Toxicology*, 34: 458–479.
- Aparicio V.C., De Gerónimo E., Marino D., Primost J., Carriquiriborde P., Costa J.L. 2013. Environmental fate of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in surface waters and soil of agricultural basins. *Chemosphere*, 93: 1866–1873.
- Ávalos García A., Pérez-Urria Carril E. 2009. Metabolismo secundario en plantas. *Reduca (Biología). Serie Fisiología Vegetal*. 2 (3): 119-145.
- Bento C.P.M., Yang X., GortG., Xue S., van Damf R., Zomer P., Mol H.G.J., Ritsema C.J., Geissen V. 2016. Persistence of glyphosate and aminomethylphosphonic acid in loess soil under different combinations of temperature, soil moisture and light/darkness. *Science of the Total Environment*, 572: 301–311.
- Bergström L, Börjesson E & Stenström J. 2011 Laboratory and Lysimeter Studies of Glyphosate and Aminomethylphosphonic Acid in a Sand and a Clay Soil *Journal of Environmental Quality*, 40: 98–108.
- Bourguignon D. 2017. EU policy and legislation on pesticides. European Parliamentary Research Service (EPRS), European Union. 31 pp.
[http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2017/599428/EPRS_IDA\(2017\)599428_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/IDAN/2017/599428/EPRS_IDA(2017)599428_EN.pdf) (acceso 6 mayo 2019).
- Bourguignon D. 2018. Authorisation of pesticides in the EU. With a focus on glyphosate. European Parliamentary Research Service (EPRS), European Union. 8 pp.
[http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2018/614691/EPRS_BRI\(2018\)614691_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2018/614691/EPRS_BRI(2018)614691_EN.pdf) (acceso 6 mayo 2019).
- Consejo Argentino para la Información del Desarrollo a la Biotecnología. Novedades. 2007. Cultivos Tolerantes a herbicida.
<http://www.argenbio.org/index.php?action=novedades¬e=258> (acceso 30 abril 2019).
- Dobson S., El-Sebae A.H., Janssen P., Mensink H., Morrow, M.S., Nilsson R., Ye R., Hastings C., Gilbert M. 1994. Environmental Health Criteria 159: Glyphosate. World Health Organization. Geneva. ISBN 92-4-157159-4.
<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc159.htm> (acceso 30 abril 2019).
- Doublet J., Mamy L. y Barriuso E. 2009. Delayed degradation in soil of foliar herbicides glyphosate and sulcotrione previously absorbed by plants: Consequences on herbicide fate and risk assessment. *Chemosphere*, 77(4): 582-589.
- FAO. 2015. Comisión Codex Alimentarius. Manual de procedimiento. 23th ed. Secretaría del Programa Conjunto FAO/OMS sobre Normas Alimentarias, FAO, Roma. 235 pp. <http://www.fao.org/3/a-i4354s.pdf>. (acceso 3 abril 2019).
- Glyphosate Task Force. 2019. Glyphosate Facts: información básica.
<http://www.glifosato.es/informacion-basica> (acceso 30 abril 2019).
- Helander M., Saloniemi I., Saikkonen K. 2012. Glyphosate in northern ecosystems. *Trends in Plant Science*, 17 (10): 569-574.

- IARC. 2017. Glyphosate. In: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Some organophosphate insecticides and herbicides. The IARC Monographs Working Group. International Agency for Research on Cancer, 112: 321-412. ISBN 978-92-832-0178-6. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/mono112.pdf>. (acceso 6 mayo 2019).
- IARC. 2019. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–123. 17 pp. International Agency for Research on Cancer. https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/02/List_of_Classifications.pdf (acceso 28 abril 2019).
- Kuklinsky-Sobral J, Araujo WL, Mendes R, Pizzirani-Kleiner AA & Azevedo JL. 2005. Isolation and characterization of endophytic bacteria from soybean (*Glycine max*) grown in soil treated with glyphosate herbicide. *Plant and Soil*, 273: 91-99.
- Ley 9/2003, de 25 de abril, por la que se establece el régimen jurídico de la utilización confinada, liberación voluntaria y comercialización de organismos modificados genéticamente. 26 abril 2003. BOE núm 100. <https://www.boe.es/eli/es/l/2003/04/25/9/dof/spa/pdf> (acceso 15 abril 2019).
- Liu F., Cao Y. 2018. Expression of a bacterial *aroA* gene confers tolerance to glyphosate in tobacco plants. *Turkish Journal of biology*, 42(2): 187–194
- Martens, M.A., Bleeke, M.S., Leopold, V.A., Farmer, D.R. 2019. Toxicology and human health risk assessment of polyethoxylated tallow amine surfactant used in glyphosate formulations, *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, doi: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.03.014>.
- Martínez D. A., Loening U.E., Graham M.C. 2018. Impacts of glyphosate-based herbicides on disease resistance and health of crops: a review. *Environmental Sciences Europe*, 30 (1): 2.
- Ministerio para la Transición Ecológica. Calidad y evaluación ambiental. Biotecnología. Organismos modificados genéticamente (OMG). <https://www.miteco.gob.es/es/calidad-y-evaluacion-ambiental/temas/biotecnologia/organismos-modificados-geneticamente-omg/> (acceso 14 mayo 2019).
- Monsanto. 2008. Historia de los Herbicidas a base de Glifosato. <https://www.monsantoglobal.com/global/py/productos/documents/1-herbicidas-glifosato.pdf> (acceso 9 abril 2019).
- Obiols Quinto J. 1999. NTP 512: Plaguicidas organofosforados (I): aspectos generales y toxicocinética. Instituto nacional de higiene y seguridad en el trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales. http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/501a600/ntp_512.pdf (acceso 7 marzo 2019).
- OMC 2018. Informe sobre las actividades del Comité de medidas sanitarias y fitosanitarias y otras actividades pertinentes de la OMC en 2017 y el primer trimestre de 2018 para el 41º período de sesiones de la Comisión del Codex Alimentarius. CAC/41 INF/3. Organización mundial del Comercio. FAO, Italia 2018, 30 pp. http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspace.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FCX-701-41%252FInformation%2Bpaper%252Fif41_03s_WTO.pdf (acceso 8 mayo 2019)
- Padilla J.T., Magdi Selim H. 2018. Interactions among Glyphosate and Phosphate in Soils: Laboratory Retention and Transport Studies. *Journal of Environmental Quality*. 48:156–163. doi:10.2134/jeq2018.06.0252

- Pollegioni L., Schonbrunn E., Siehl D. 2011. Molecular basis of glyphosate resistance-different approaches through protein engineering. *FEBS Journal* 278: 2753-2766, doi: 10.1111/j.1742-4658.2011.08214.x.
- Ramírez J.A., Lacasaña M. 2001. Plaguicidas: clasificación, uso, toxicología y medición de la exposición. *Archivos de Prevención de Riesgos Laborales*. (2):67-75.
- Ren X., Li R., Liu J., Huang K., Wu S., Li Y., Li C. 2018. Effects of glyphosate on the ovarian function of pregnant mice, the secretion of hormones and the sex ratio of their fetuses. *Environmental Pollution* 243: 833-841.
- Rgto. UE 2016/1313. Reglamento de ejecución (UE) 2016/1313 de la Comisión de 1 de agosto de 2016 que modifica el Reglamento de Ejecución (UE) n.o 540/2011 por lo que respecta a las condiciones de aprobación de la sustancia activa glifosato (D.O.C.E 2.8.2016, L 208/1).
- Rgto. (CE) Nº 149/2008 de la Comisión de 29 de enero de 2008 por el que se modifica el Reglamento (CE) no 396/2005 del Parlamento Europeo y del Consejo mediante el establecimiento de los anexos II, III y IV que estipulan límites máximos de residuos para los productos que figuran en el anexo I de dicho Reglamento (1.3.2008, L 58/1)
- Silva V., Montanarella L., Jones A., Fernández-Ugalde O., Mol H.GJ., Ritsema C.J., Geissen V. 2018. Distribution of glyphosate and aminomethylphosphonic acid (AMPA) in agricultural topsoils of the European Union. *Science of the Total Environment* 621: 1352–1359.
- Universidad Internacional de Valencia. Listado noticias: el cultivo y comercialización de productos transgénicos aumenta en España. 2018.
<https://www.universidadviu.es/el-cultivo-y-comercializacion-de-productos-transgenicos-aumenta-en-espana/> (acceso 8 mayo 2019).
- Villalba A. 2009. Resistencia a herbicidas. Glifosato. *Ciencia, Docencia y Tecnología* 20 (39): 169-186.
- Zobiolo LHS, Kremer RJ, Oliveira RS, Constantin J. 2011. Glyphosate affects micro-organisms in rhizospheres of glyphosate-resistant soybeans *Journal of Applied Microbiology*. 110: 118-127.