

# Riesgos y peligros del funcionamiento de una planta de procesamiento de residuos peligrosos del proyecto CIGRI en la comuna de TilTil

Risks and dangers of the operation of a hazardous waste processing plant of the CIGRI project in the commune of TilTil (Chile)

Dr. Andrei N. Tchernitchin<sup>1</sup>

## 1. LA FORMA EN QUE CIGRI AUMENTA LOS NIVELES DE SATURACIÓN AMBIENTAL DE TIL TIL, EN TODOS LOS ASPECTOS, PERO CON ÉNFASIS EN LA EMISIÓN DE MP.

---

Las emanaciones gaseosas, líquidas y material en suspensión generadas por el proyecto CIGRI puede afectar a las poblaciones de vecindad (Montenegro, Rungue, Tiltit, Huertos Familiares y Polpaico) y dependiendo del volumen de las emisiones, puede afectar la cuenca de Santiago, sumándose a las emisiones tóxicas de otras fuentes, por ejemplo, Cementera Polpaico.

Dicho procesamiento va obviamente a incrementar los niveles de saturación con diversos contaminantes, en especial material particulado, por cuanto el proceso de tratamiento de los residuos significa la incineración, lo cual significa por un lado la volatilización de parte de los compuestos, y la emisión de componentes químicos nuevos que son generados en el mismo proceso de combustión, por ejemplo, dioxinas, furanos y policlorobifenilos que se generan en la combustión de materia orgánica en presencia de pequeñas cantidades de cloro (o bromo) y a temperaturas entre los 300 y 900°C. Si la temperatura de incineración es mayor, en los humos y vapores liberados están los precursores de estos agentes, que en la medida que las emisiones se van enfriando en el aire, se generan en la atmósfera a partir de dichos precursores. Otros agentes tóxicos son liberados en los procesos de incineración, por mencionar algunos, hidrocarburos policíclicos aromáticos, entre ellos el benzo(a)pireno.

Las nuevas emisiones de sustancias altamente tóxicas del proyecto CIGRI se sumarán a aquellas de otras industrias que emitan agentes tóxicos, entre ellas, la Cementera Polpaico (Cerro Blanco), que ha aumentado sus emisiones desde que han comenzado a utilizar “combustibles alternativos” según informe de su propio Estudio de Impacto Ambiental en el cual han solicitado autorización para el uso de dichos combustibles (Figura 1). En el Estudio de Impacto Ambiental de dicha empresa se menciona que la única zona que “puede estar afectada por sus emisiones” es (textual) “la Provincia de Chacabuco” (Figura 2). Cálculos con información de volumen de emisiones por las chileneas de Cementera Polpaico y con la cantidad de dioxinas que se emiten los procesos utilizados demuestra la cantidad de dioxinas emitidas (Figura 3).

---

Recibido el 4 de diciembre de 2018. Aceptado el 18 de agosto de 2020.

1 Presidente Departamento de Medio Ambiente del Colegio Médico de Chile. Profesor Titular y Jefe de Laboratorio. ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Correspondencia a: atcherni@gmail.com

**Fig 1 Efecto de sustitución de combustible por combustible alternativo. (a) Meses de sustitución (noviembre, enero, febrero, marzo. (b) concentraciones MP10 (aumentan con sustitución). Información obtenida del Estudio de Impacto Ambiental de la empresa**

**Tasas de Sustitución Térmica de CSL en Horno1**

Mes	TST Promedio Mensual (%)
Noviembre 2002	7,8
Diciembre 2002	0,0
Enero 2003	11,8
Febrero 2003	12,7
Marzo 2003	7,7

Fuente: Planta Cerro Blanco

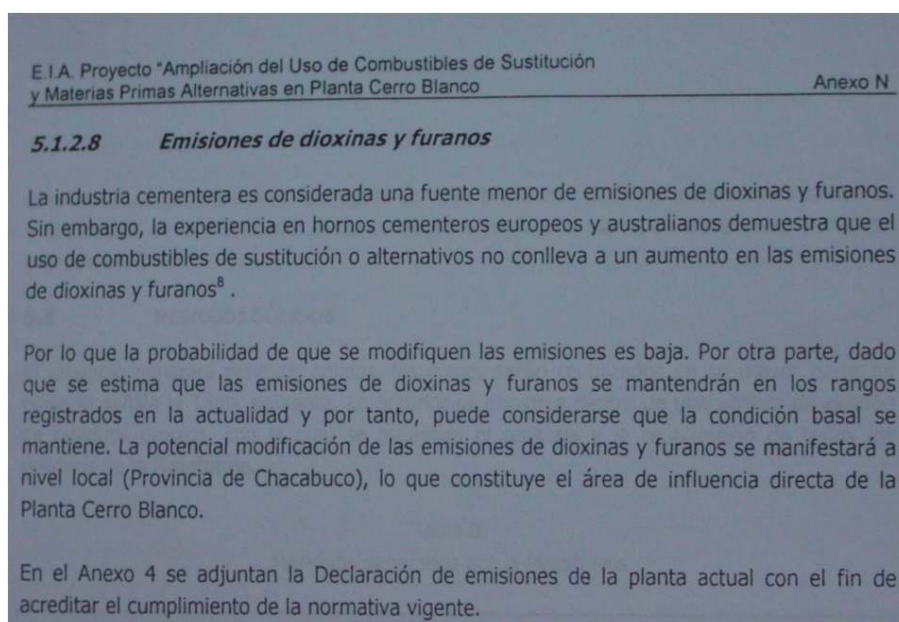
**Concentraciones de Material Particulado (ug/m3N)**

Período 11/02-03-03	Ruiz Tagle		Cerro Blanco (Casino)	
	Promedio Mensual	Máximo Diario	Promedio Mensual	Máximo Diario
Noviembre	49	70	95	180
Diciembre	44	61	66	111
Enero	61	108	122	198
Febrero	68	107	117	217
Marzo	59	102	107	230
<i>Norma Chilena</i>	<i>50*</i>	<i>150**</i>	<i>50*</i>	<i>150**</i>

Fuente: "Monitoreo de Calidad del Aire Polpaico" (SERPRAM, 2003).

\*Promedio trianual \*\*Porcentil 98

**Figura 2. Fotografía de la mención que “La potencial modificación de las emisiones de dioxinas y furanos se manifestará a nivel local (Provincia de Chacabuco), lo que constituye el área de influencia de la Planta Cerro Blanco” (Anexo 4, adjuntado a la Declaración de emisiones de la planta actual con el fin de acreditar el cumplimiento de la normativa vigente, E.I.A. del Proyecto “Ampliación del uso de combustibles de sustitución y materias primas alternativas en Planta Cerro Blanco”)**



**Figura 3. Recuadro de un informe entregado por el Dr. Tchernitchin a las autoridades edilicias de Tiltil alrededor de los años 2003-2005, con el cálculo de las cantidades de dioxinas a emitir por el proyecto tomando en consideración las emisiones de dioxinas que suelen ocurrir con dichos procesos y los caudales (m3N/hora) propuestos por la empresa.**

Proponentes mencionan que no sobrepasarían 0,2ng Dioxinas/m3 de gases N, es decir, 0,366 g de dioxinas al año

**LAS DIOXINAS NO FUERON MEDIDAS**

	Horno 1	Horno 3
Cálculo emisión máxima de dioxinas según EIA	0,38 gramos/año	0,183 gramos/año
Caudal	217.617 m3N/h	104.411 m3N/h
<b>TOTAL EMISIÓN ANUAL DIOXINAS SEGÚN EIA: 0,564 g/año.</b>		
<b>De acuerdo a nuestras estimaciones es posible que la emisión total de dioxinas se triplique, totalizando 1,6 gramos anual.</b>		
<b>TOTAL EMISIÓN DIOXINAS ESTIMADA PARA CHILE: 80g/año.</b>		

**2. RIESGOS AMBIENTALES EN LA NAPAS SUBTERRÁNEAS POR PASIVOS AMBIENTALES DEL PROYECTO CIGRI, TENIENDO COMO REFERENTE EL CASO REFIMET.**

Las napas freáticas y las aguas del estero de Tiltil estarán afectadas por los derrames y por accidentes que puedan ocurrir en los recintos de CIGRI. Ya se demostró que el depósito de los relaves de REFIMET en excavaciones “debidamente impermeabilizadas” por una protección de polietileno de alta densidad, infiltró napas y aguas superficiales de la zona. En un estudio (Tchernitchin AN y Tchernitchin N. Posibles efectos en la salud de la contaminación de aire, aguas y alimento con arsénico en Chile. Revista Chilena de Nutrición 19: 149-163, 1991) se demostró altas concentraciones de arsénico y plomo en aguas del estero de Tiltil y en aguas del Embalse Agrícola de Rungue (probablemente a través de rocas fracturadas), y todavía se encuentran algunos elementos tóxicos en la zona. Otro estudio (Cereceda-Puyol MF, Hidrogeología Subterránea de la subcuenca de Rungue, RM, Memoria de título U de Chile, 2013) demuestra un aumento importante (entre los años 2006 y 2013) de diversos metales pesados y arsénico en pozos cercanos a los relaves de REFIMET (Figura 4)

**Figura 4. Aumento del contenido de arsénico, hierro, cadmio y plomo en agua de los pozos señalados entre el año 2006 y el año 2013, en zona de influencia directa de los relaves de REFIMET en Rungue.**

**Tabla F36. Resultados análisis químico muestra PS4 y comparación con análisis realizados por GolderAssociates (2006).**

	PS4 análisis 2013	PS4 análisis 2006
Arsénico (mg/L)	0,055	0,028
Hierro (mg/L)	38,7	0,631
Cadmio (mg/L)	<0,0015	<0,001
Plomo (mg/L)	0,034	0,019

**Tabla F37. Resultados análisis químico muestra PS10 y comparación con análisis realizados por GolderAssociates (2006).**

	PS10 análisis 2013	PS10 análisis 2006
Arsénico (mg/L)	0,038	0,036
Hierro (mg/L)	155,4	0,221
Cadmio (mg/L)	<0,0015	<0,001
Plomo (mg/L)	0,188	0,01

**Tabla F38. Resultados análisis químico muestra PS8 y comparación con análisis realizados por GolderAssociates (2006).**

	PS8 análisis 2013	PS8 análisis 2006
Arsénico (mg/L)	4,911	0,178
Hierro (mg/L)	91,6	0,047
Cadmio (mg/L)	0,113	<0,001
Plomo (mg/L)	0,155	<0,01

La contaminación de napas (Proyecto CIGRI) puede interactuar con los relaves enterrados por REFIMET, favoreciendo su lixiviación y aumentando la contaminación de napas freáticas y aguas superficiales. Por este motivo, el procesamiento y/o almacenaje de agentes tóxicos y peligrosos en los recintos de CIGRI son absolutamente incompatibles con la vecindad de relaves enterrados por REFIMET.

La cercanía inmediata de los lugares de procesamiento y depósito de CIGRI al sitio donde han sido enterrados los antiguos relaves tóxicos provenientes de REFIMET, en donde se ha demostrado contaminación de acuíferos con alto contenido de arsénico y plomo (Tchernitchin AN, Tchernitchin N. *Posibles efectos en la salud de la contaminación de aire, aguas y alimento con arsénico en Chile*. Rev Chil Nutrición 19: 149-163, 1991), sugiere que algunos de los componentes filtrados desde CICLO pueden interactuar y favorecer la lixiviación (disolución) de los componentes de dichos antiguos relaves tóxicos de REFIMET, sumándose éstos a los provenientes de CICLO a la contaminación de la cuenca desde Runge hasta Noviciado. Es importante recordar que por muchos años los componentes filtrados desde los relaves de Refimet han contaminado las aguas desde Runge hasta Lampa, y en estudios recientes del Colegio Médico se han encontrado pozos utilizados para agua potable o flujos de agua superficial contaminados con arsénico, manganeso y otros elementos tóxicos (Figura 5 a y b), lo cual debería aumentar en forma muy significativa si filtraciones desde CICLO se ponen en contacto con los relaves de REFIMET.

**Figura 5 (a y b). Medición de concentraciones de diversos elementos tóxicos en Rungue, Montenegro, Tiltit, Lampa y otros lugares relacionados, muestras del año 2014.**

**(A) AGUA 21 de enero de 2014 CUENCA DE RUNGUE LAMPA CHACABUCO**

Muestra N°	Lugar	Localiz	As mg/L	Zn mg/L	Cu mg/L	Al mg/L	Mn mg/L	Ba mg/L	B mg/L	Fe mg/L
RT-113	Agua riego Embalse Agrícola	Rungue	0.0178	0.1918	<0.051	0.5382	5.731	0.152	0.247	1.541
RT-114	Agua riego Noria	1,8 km sur tranque	0.0012	<0.116	<0.051	0.0603	<0.037	<0.035	0.1859	0.0968
RT-115	Agua potable llave casa particular	Tiltit	0.0018	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	0.1199	<0.046
RT-116	Agua riego noria	3,4 km sur de Tiltit	<0.0005	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	<0.104	<0.046
RT-117	Agua APR llave casa particular	Polpaico	0.0017	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	<0.104	<0.046
RT-118	Agua riego noria parcela	Lampa	0.0041	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	<0.104	<0.046
RT-119	Agua potable llave casa particular	Lampa	0.0039	<0.116	0.0523	<0.04	<0.037	<0.035	0.11	<0.046
RT-120	Agua potable llave casa particular	Huertos familiares	0.0099	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	0.2056	<0.046
RT-121	Agua APR llave casa	Santa Matilde Cuenca de ewChacabuco	0.0057	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	0.1651	<0.046
RT-122	Agua riego canal regadio	Cerca tranque Codelco	0.0076	<0.116	<0.051	0.0582	<0.037	<0.035	0.1698	<0.046
RT-123	Agua potable Noria casa part.	Cerca tranque Angloamer	0.0052	<0.116	<0.051	<0.04	<0.037	<0.035	0.2168	<0.046
<b>Norma chilena NCh409 Agua Potable</b>			0.01	3	2		0.01			0.03
<b>Recomendación OMS</b>									0.03	
<b>Norma chilena NCH1333 Riego</b>			0.01	0.2	0.2	5	0.2		0.75	5
<b>Límite de detección</b>			0.0005	0.116	0.051	0.04	0.037	0.035	0.104	0.046
<b>Límite de cuantificación</b>			0.0018	0.538	0.169	0.133	0.124	0.115	0.346	0.155
Supera norma chilena NCh409 Agua Potable										
Supera recomendación de la OMS para Agua Potable										
Supera la norma chilena NCh 1333 para agua de riego										

**(B) METALES EN AGUA de MONTENEGRO, RUNGUE, TIL TIL, 11 de Septiembre**

Muestra	Lugar	Localiz	As mg/L	Zn mg/L	Cu mg/L	Pb mg/L	Al mg/L	Mn mg/L	Ba mg/L	B mg/L	Fe mg/L	Hg mg/L
QUC-180	Montenegro (agua llave)	Cerca Estero de Lampa	0.002	<0.116	<0.051	<0.026	<0.040	<0.037	<0.035	<0.104	<0.046	0.00028
QUC-181	Rungue (agua riego)	Embalse Agrícola	0.0101	0.171	0.0646	0.0281	0.2724	2.872	0.0591	<0.104	0.4747	0.00041
QUC-182	Rungue (agua pozo)	2 km al sur desde embalse	0.0011	0.6061	<0.051	<0.026	<0.040	0.0783	<0.035	<0.104	0.0536	0.00028
QUC-183	Rungue (agua pozo)	300 m norte desde QUC 182	0.0011	<0.116	<0.051	<0.026	<0.040	<0.037	<0.035	<0.104	0.0729	0.00014
QUC-184	Tilttil (agua pozo)	Los Molinos	0.0006	<0.116	<0.051	0.0367	<0.040	<0.037	<0.035	<0.104	<0.046	0.00028
QUC-185	Montenegro (agua noria)	Pozo profundo 13 m	0.0081	0.18	<0.051	<0.026	<0.040	<0.037	0.0716	0.1625	0.0907	0.0003

<b>Norma chilena NCh409 Agua Potable</b>	0.01	3	2	0.05	0.01	0.03	0.001
<b>Recomendación OMS</b>				0.01		0.03	
<b>Norma chilena NCh1333 Riego</b>	0.1	0.2	0.2	5	5	0.2	0.001
<b>Límite de detección</b>	0.0005	0.116	0.051	0.026	0.04	0.037	0.00012
<b>Límite de cuantificación</b>	0.0018	0.538	0.169	0.085	0.133	0.124	0.0004

Supera norma chilena NCh409 Agua Potable	Sobrepasa la norma NCh409 casi en su límite						
Supera recomendación de la OMS para Agua Potable							
Supera la norma chilena NCh 1333 para agua de riego							

Un probable accidente en alguno de los procesos o almacenajes de CIGRI, y en especial si interactúa con los relaves de REFIMET, puede causar un daño extenso y probablemente de muy larga duración en una extensa zona agrícola (Runge – Tilttil – Polpaico – Lampa, e incluso puede afectar Noviciado por contaminación del estero de Pudahuel, que desemboca en el río Mapocho, y las napas freáticas relacionadas con éstas aguas superficiales). Es necesario recordar que las empresas importadoras de productos hortofrutícola de Europa, Japón y otras naciones asiáticas cada vez se preocupan más de la presencia de agentes tóxicos en alimentos importados e incluso rechazan productos cultivados en zonas con probable contaminación por estar cerca de empresas mineras, fundiciones o plantas de celulosa, como ya ha ocurrido con productos agrícolas y sus derivados (producción vctivinícola) provenientes de zonas cercanas a fuentes de contaminación química con agentes peligrosos para la salud.

Por los motivos más arriba expuestos, el proceso y almacenaje de productos peligrosos jamás debe estar localizada en la cabecera de valles o de fuentes hídricas, por el riesgo de afectar todo un valle. Pueden ocurrir accidentes en el lugar de depósito o de procesamiento del material peligroso, por ejemplo, por deterioro del material utilizado para impermeabilizar el sitio de depósito, por incendios, por explosión de algunos de los componentes almacenados, entre otros, como también

por causas naturales (sismos o eventos meteorológicos extremos). Todo eso significaría el paso de agentes tóxicos a las napas y su infiltración en suelos agrícolas y/o contaminación de aguas superficiales usadas para riego.

Es importante mencionar que el Colegio Médico ha demostrado recientemente contaminación de napas y en aguas superficiales provenientes de un “moderno” depósito de residuos industriales en Chillán Viejo, de un tranque de relaves en Alto Mañihuales (Región de Aysén); nuestro informe (Colegio Médico) contribuyó a que este último fuera clausurado por orden judicial. Otro estudio del Colegio Médico ha demostrado el paso de componentes tóxicos desde un tranque de relaves en Choapa (IV Región), que supuestamente estaba protegido por geomembranas.

Existen además dos tranques de relaves mineros en la Provincia de Chacabuco, RM, cuya existencia puede provocar problemas graves en la Comuna de Tilttil. Uno de ellos, el tranque Las Tórtolas de Minera AngloAmerican, es el más peligroso, por su posible desplome del muro de contención (cortina) de este tranque, por algún evento sísmico o pluviométrico extremo. Un evento de esta naturaleza puede contaminar en forma irreversible grandes extensiones de terreno agrícola como parte del territorio al oriente de Huertos Familiares (Comuna del Tilttil), y desde allí Polpaico, Lampa y Noviciado y hasta la desembocadura del estero de Pudahuel en el Río Mapocho. De ocurrir



esta eventualidad, esto agregaría componentes tóxicos adicionales a aquellos lixiviados desde los tranques de REFIMET y a los que eventualmente filtrarían las actividades del Proyecto CIGRI, en el eventual caso que éste fuera autorizado.

El tranque de relaves mineros Las Tórtolas de la Empresa Minera AngloAmerican ya tuvo un episodio de fractura con un hundimiento de una parte de dicho muro de contención en aproximadamente un metro, desde la “fractura” hasta el lado occidental del tranque, lo que ocurrió a continuación del megasismo de Concepción de febrero de 2010. La figura 6 muestra el aspecto de su cortina el 14 de noviembre de 2009, antes del megasismo de Concepción, y la Figura 7 (a y b) muestra dicha cortina después de la ocurrencia del sismo (fotografía tomada el 27 de marzo de 2010).



Figura 6. Tranque Las Tórtolas de Minera AngloAmerican, 14 de noviembre de 2009, antes del megasismo de Concepción.



Figura 7. Tranque Las Tórtolas de Minera AngloAmerican después de la ocurrencia del megasismo de Concepción en febrero de 2010 (fotografía tomada el 27 de marzo de 2010). (a) Aspecto del muro de contención donde se observa la fractura y el hundimiento parcial (aproximadamente un metro) de su porción occidental. (b) ampliación de la porción superior del muro con hundimiento de su porción occidental. Reproducido de Tchernitchin et al., Cuad Méd Soc (Chile) 52: 199-214, 2012

### **3. IMPACTOS DEL ALMACENAMIENTO DE RESIDUOS PELIGROSOS, QUÍMICAMENTE INCOMPATIBLES Y SIN TRATAMIENTO EN BODEGA DE ALMACENAMIENTO (6 MESES).**

El almacenamiento de compuestos químicamente incompatibles presenta un riesgo de accidente, ruptura de alguno de los envases o aún presencia de vapores que pueden generar ignición de algún componente, una explosión, un incendio de gran envergadura, o la liberación de componentes gaseosos tóxicos, por ejemplo ácido cianhídrico, arsina, vapores de mercurio u otros. Una explosión o un incendio que incluya la combustión o la vaporización de compuestos tóxicos almacenados, puede resultar en la formación de otros compuestos nuevos de toxicidad aún mayor (dioxinas cloradas o bromadas, por ejemplo).

De acuerdo a la información que da empresa en la página web [www.ciclochile.cl](http://www.ciclochile.cl), entre los residuos peligrosos que serán tratados se encuentran: polvo de filtros y equipos de limpieza y lavado de gases, pilas, baterías agotadas, aceites y lubricantes usados, tubos fluorescentes y ampolletas, riles ácidos, riles alcalinos, envases y textiles contaminados con hidrocarburos, entre otros. Cada uno de éstos será tratado en forma específica según sus características. En caso de un accidente, por ejemplo explosión, pueden entrar en contacto pilas con ácidos, o baterías con ácidos, diversas sales con ácidos, lo cual puede significar lixiviación masiva, o emisión de gases tóxicos. El contacto de ácidos con riles alcalinos o con agua producen una reacción exotérmica lo cual es peligroso en presencia de hidrocarburos volátiles, aceites u otras sustancias combustibles. No se menciona la aplicación de la norma chilena 2120 para sustancias peligrosas y sus clases especialmente: clase 3, líquidos inflamables, clase 4, sólidos inflamables o sustancias que presentan riesgo de combustión espontánea.

Tomando en consideración la definición de sustancia peligrosa en la norma 2120 “aquella que, por su naturaleza, produce o puede producir daños momentáneos o permanentes a la salud humana, animal o vegetal, y a los elementos materiales como instalaciones, maquinarias y edificios, etc”, la empresa los almacena en un sitio vulnerable a accidentes, productos químicos incompatibles entre ellos en el mismo recinto, sin mencionar medidas de contingencia y reparación de los daños eventuales a terceros.

#### **4. RIESGO AMBIENTALES DEL TRANSPORTE DE RESIDUOS PELIGROSOS POR RUTA 5, EXIGENCIAS PARA UNA ADECUADA MITIGACIÓN.**

---

Los accidentes en carreteras son frecuentes y suelen ocurrir colisiones, volcamientos, o otras que causen derrames de diversos compuestos en ruta o fuera de ella, incluyendo hacia aguas superficiales. Estos derrames pueden provocar efectos adversos sobre la salud de manera directa sobre los expuestos, o de manera indirecta (adsorción de componentes a material particulado que afecta la salud de personas ubicadas en zonas más apartadas; contaminación del agua potable o de productos agrícolas cultivados en zonas afectadas). Los vehículos que transportan estos productos tóxicos deben cruzar zonas altamente pobladas, incluyendo la ciudad de Santiago, cuyos habitantes pueden verse afectados. Además, los compuestos derramados pueden causar una contaminación persistente de napas freáticas o del suelo, que pueden afectar productos hortofrutícolas cuyo consumo puede afectar la salud de quienes los consuman, y afectan económicamente a agricultores, ganaderos y otras industrias del ramo por la menor plusvalía de sus productos por ser cultivados en zonas contaminadas.

La empresa (y no los transportistas ni otras empresas) deben hacerse responsable, y el estudio de impacto ambiental debe considerar el transporte, y no ser presentado como un proyecto diferente apoyado por una declaración de impacto ambiental. Actualmente en el Senado de Chile se está trabajando en la dictación de una ley que obliga a someter a estudios de impacto ambiental el transporte de concentrados mineros, por ejemplo.

#### **5. IMPACTOS AMBIENTALES PRODUCTO DE LA INCINERACIÓN DE RESIDUOS INDUSTRIALES PELIGROSOS.**

---

La incineración de numerosos residuos peligrosos genera nuevos compuestos químicos que frecuentemente son mucho más dañinos sobre la salud. Por un lado, el proceso de incineración causa la volatilización y dispersión de parte de los componentes incinerados. Por otro lado, se generan reacciones químicas con

la formación y emisión de componentes químicos nuevos que son generados en el mismo proceso de combustión. Por ejemplo, dioxinas, furanos y policlorobifenilos que se generan en la combustión de materia orgánica en presencia de pequeñas cantidades de cloro (o bromo) a temperaturas entre los 300 y 900°C. Las dioxinas no se generan dentro del proceso de incineración si la temperatura es de 1000 °C o mayor, pero los precursores de éstos que están presentes en las emisiones a la atmósfera, a medida que éstos se enfrían (y alcanzan temperaturas entre los 300 y 900°C), las dioxinas y furanos se generan a partir de una reacción química entre los precursores en la atmósfera. Otros agentes tóxicos son liberados en los procesos de incineración, por mencionar algunos, hidrocarburos policíclicos aromáticos, entre ellos el benzo(a)pireno.

Como ejemplo de lo anterior, según consta en la Figuras 1A y 1B, las emisiones de MP10 de la Empresa Cementera Cerro Blanco de Polpaico aumentaron en forma importante al reemplazar parte de los combustibles habituales con combustibles alternativos, demostrando que la incineración de diversos compuestos causa emisiones importantes.

#### **6. RESUMEN DE LAS ETAPAS DEL PROYECTO CIGRI QUE INVOLUCRAN RIESGOS.**

---

**A. Transporte de los residuos.** Los accidentes pueden ocurrir en el trayecto desde el origen de estos residuos hasta la planta de tratamiento.

**B. Riesgos durante el proceso de tratamiento de los residuos.**

**C. Riesgos inherentes al almacenamiento temporal de los compuestos tóxicos y peligrosos.**

**D. Riesgos inherentes al almacenamiento definitivo de los compuestos tóxicos y peligrosos.**

**E. Riesgos derivados de la interacción con agentes provenientes de otros procesos contaminantes localizados en zonas vecinas al proyecto CIGRI.**

## 7. EFECTOS EN SALUD POR EXPOSICIÓN A AGENTES EMITIDOS POR EL PROYECTO CIGRI O POR SU INTERACCIÓN CON COMPONENTES GENERADOS POR OTROS PROCESOS VECINOS.

### A. Generalidades sobre efectos en salud causado por exposición a diversos agentes ambientales

#### Clasificación temporal de las exposiciones a agentes tóxicos:

La exposición a agentes tóxicos ambientales puede ser:

- Aguda
- Crónica
- Prenatal tardía (últimos 3-4 meses de la gestación) o infantil temprana (primeros años)
- Prenatal precoz (embrionaria o inicio del período fetal)
- Paterna o materna

La **exposición aguda** se refiere a minutos, horas, o hasta un par de semanas de duración. La **exposición crónica** se refiere a mayor tiempo que el de la aguda, meses o años, que puede ser continua, o ser constituida por numerosas exposiciones agudas durante un tiempo prolongado. Las **exposiciones prenatal, perinatal o infantil temprana**, que pueden ser agudas o prolongadas, se describen en forma separada por cuanto sus efectos en salud son diferentes, el daño a la salud ocurre con dosis mucho menores. La exposición prenatal o perinatal puede ser indirecta, a través de la madre expuesta a algún agente ambiental tóxico, el que pasa al feto a través de la placenta, o al recién nacido a través de la leche materna. Lo mismo sucede con la **exposición embrionaria o inicio del período fetal**, cuyos efectos también son muy diferentes de los anteriores.

#### Clasificación de los efectos en salud causados por exposición a agentes tóxicos:

Los principales efectos de dicha exposición pueden ser:

- Efectos inmediatos o tempranos
- Efectos progresivos reversibles
- Efectos progresivos irreversibles
- Efectos diferidos (en el tiempo)
  - Mutaciones

- Cáncer
- Malformaciones fetales
- Imprinting epigenético o desprogramación celular
- Otros (de mecanismos indeterminados o poco conocidos)

Los efectos causados por una exposición a algún agente ambiental tóxico pueden ser tempranos si ocurren con dosis muy elevadas de éste, es decir, ocurrir horas o algunos días después de la exposición. Los efectos a exposición a dosis menores en forma crónica o después de numerosas exposiciones agudas pueden ser progresivos o acumulativos (algunos agentes se acumulan, otros no pero los efectos adversos sí pueden ser acumulativos), y mostrar los efectos clínicos después de numerosas exposiciones agudas. Algunos efectos pueden producirse en forma diferida en el tiempo, a veces muchos años después de la exposición al agente, o aún, manifestarse en las próximas generaciones.

#### a. Efectos diferidos por exposición prenatal tardía o infantil temprana por el mecanismo del imprinting epigenético

- Se refiere al efecto irreversible que causan numerosos agentes químicos que acceden al organismo durante la vida fetal tardía o durante los primeros años de la vida postnatal. Consiste en cambios irreversibles en la diferenciación de algunos tipos celulares que se encuentran en períodos críticos de su desarrollo, se manifiestan como alteraciones irreversibles en el número y/o calidad de algunos de sus receptores de hormonas o neurotransmisores, y sus consecuencias que pueden detectarse en períodos más tardíos de la vida como desarrollo de enfermedades orgánicas o cambios neuroconductuales.
- El término “imprinting” fue acuñado por el biólogo húngaro G. Csaba, quien ha descubierto que la exposición prenatal o perinatal a niveles anormales de diversas hormonas o moléculas con actividad hormonal como el dietilestilbestrol, durante períodos críticos de la diferenciación celular, causa cambios irreversibles, que se mantienen de por vida, en las respuestas a diversas hormonas y la función de los tipos celulares afectados (Csaba & Nagy,



1976; Csaba, 1980; Dobozy et al., 1985; Csaba et al., 1986.). Esto sería causa del desarrollo de diversas enfermedades más tarde en la vida.

- El primer efecto que se ha descrito en el ser humano se refiere al desarrollo en mujeres jóvenes de una nueva clase de cáncer del aparato genital, el adenocarcinoma cérvico-vaginal de células claras, causado por el tratamiento de sus madres durante su embarazo con dietilestilbestrol (Herbst, 1981).
- Basado en estudios posteriores, efectuados por científicos de diversos centros de investigación incluyendo nuestro Laboratorio de la Universidad de Chile (Arriaza CA, Mena MA, Tchernitchin AN, *J Endocrinol* 120: 379-384, 1989; Mena MA, Arriaza CA, Tchernitchin AN, *Biol Reprod* 46: 1080-1085, 1992), hemos ampliado la hipótesis del imprinting a la exposición perinatal a agentes no hormonales, por ejemplo algunos contaminantes ambientales, que inducen el mismo fenómeno (Tchernitchin & Tchernitchin, 1992; Tchernitchin et al., 1999).
- De acuerdo a nuestra hipótesis el origen de numerosas enfermedades que afectan a los adultos puede ser atribuido en parte a la exposición prenatal o postnatal temprana a diversos agentes inductores de imprinting epigenético. Para una revisión bibliográfica sobre los mecanismos involucrados, ejemplo de agentes causales y sus consecuencias, ver los siguientes trabajos:

- Tchernitchin & Tchernitchin, 1992
- Tchernitchin et al., 1999
- Tchernitchin, 2005
- Tchernitchin et al., 2011a
- Tchernitchin et al., 2013
- Tchernitchin & Gaete, 2015.

#### **b. Malformaciones fetales**

- Se refiere a malformaciones fetales visibles o clínicamente detectables, que se producen por efecto de la exposición a estos compuestos durante los primeros meses de vida intrauterina. La exposición a diversos contaminantes ambientales incrementa la incidencia de malformaciones congénitas (Restrepo et al., 1990).

#### **c. Mutaciones**

- Se refiere a la modificación, en algunas células del organismo, del material genético por efecto de la exposición a compuestos mutagénicos. Si ocurren en células somáticas, afectan a las células hijas, y desaparecen con la muerte del portador de estas células por lo cual no son hereditarias. El único riesgo que puede ocurrir es que ocurra una mutación que favorezca la transformación de una de esas células en célula cancerosa, la que sí provoca una enfermedad grave y frecuentemente mortal en el individuo portador. Si las mutaciones que ocurren en células de la línea germinal (células precursoras de los espermatozoides o de los oocitos), afectan el material genético heredable; su gravedad para la especie humana es la persistencia, a través de las generaciones, de patologías hereditarias generadas por este mecanismo, que sólo son eliminadas por selección natural cuando la mutación causa una dificultad a la sobrevivencia o reproducción del portador. Varios contaminantes ambientales suelen producir alteraciones cromosómicas, es decir, mutaciones.

#### **d. Cáncer.**

- La exposición a compuestos denominados carcinógenos promueve el desarrollo de tumores en sólo algunos órganos en forma específica, los que son diferentes para cada agente causal. Las diferentes incidencias de diversos cánceres en diferentes regiones o países se deben, al menos en parte, a la presencia de carcinógenos ambientales locales (Rivara & Corey, 1995).
- Es importante mencionar que cada agente carcinógeno sólo determina el desarrollo de cáncer en órganos específicos para ese agente, y no en cualquier órgano, y que para aquellos cánceres que son inducidos por muchos carcinógenos diferentes (pulmón, por ejemplo), existen cánceres que son típicos del agente causal. Así por ejemplo, el arsénico determina el desarrollo de cáncer broncopulmonar, de la vejiga y del riñón. El asbesto al contrario determina el desarrollo de cáncer del pulmón y del mesotelioma (cáncer de la pleura y otras membranas serosas). De tal manera, si en alguna zona geográfica existe un aumento significativo de la mortalidad

por cáncer pulmonar y además del cáncer de vejiga, es posible sospechar que el agente causal de ambos es arsénico (en la Región de Antofagasta); si en alguna comuna existe alta mortalidad por cáncer pulmonar y mesotelioma, el agente causal de ambos sería asbesto; si sólo se produce una alta mortalidad por cáncer broncopulmonar y no por otros tipos de cáncer, es necesario que buscar otros posibles agentes causales.

### **B. Efectos de exposición a material particulado (MP2,5, MP10 y MPS)**

El material particulado MP2,5 llega hasta los alvéolos y desde allí una parte de éste pasa directamente al torrente circulatorio, en donde causa una contracción de las arterias de mediano calibre (ejemplo, coronarias, arterias cerebrales), las que disminuyen en alrededor de un 40% de su diámetro. Si existen placas de ateroma que ocluyen parcialmente y asintóticamente dichas arterias, esta contracción provocada por MP2,5 puede originar, 1 a 3 días después del episodio, su oclusión por un coágulo y el consiguiente infarto cerebrovascular o del miocardio (Brook et al., 2002). El material MP10 por su diámetro no alcanza los alvéolos, es devuelto por el batido ciliar de los epitelios bronquiales hasta la glotis, en donde es deglutido. Tanto el MP2,5 como el 10 causan inflamación bronquial y sus consecuencias son el desarrollo de infecciones respiratorias bajas (IRA bajas: neumonía, bronquitis) y crisis obstructivas. En la ciudad de Santiago se demostró (Ostro et al., 1966) que episodios de contaminación del aire con aumentos de valores de MP10 (entre el 50% y el 70% de este corresponde a MP2,5) causan un aumento de la mortalidad (en los 3 días siguientes al episodio) por enfermedades cardiovasculares y broncopulmonares a partir de 50 µg/m<sup>3</sup> N (índice ICAP 33,3), con un aumento de la mortalidad de un 1% (0,5% en el mejor de los casos) por cada 10 µg/m<sup>3</sup> N sobre 50 µg/m<sup>3</sup> N. de tal manera con índice ICAP 100 (150 µg/m<sup>3</sup>), que es el límite legal entre aire bueno y regular, la mortalidad precoz aumenta en un 10%, es decir, si en la cuenca de Santiago sin contaminación fallecen 50 personas al día, con índice ICAP 100 fallecen 5 (2,5) personas en forma adicional. De la misma manera con índice ICAP 500, que define límite entre preemergencia y emergencia (330 µg/m<sup>3</sup>), la mortalidad aumenta en un 28% (14%), lo que se traduce en 14 (7) muertes evitables.

En cuanto a los efectos diferidos de la

exposición crónica a material particulado, el efecto más notorio es aumento de la mortalidad por cáncer broncopulmonar (ejemplo, la mortalidad por cáncer pulmonar en la Región de Salud "Santiago Centro" era de 20/100.000 habitantes, mientras que en la Región de Valdivia era 8,6 y el promedio país era 11,8 (Rivara & Corey, 1995).

Los diferentes efectos diferidos por exposición crónica están influenciados por la composición química de dicho material particulado.

Es necesario mencionar que el material particulado sedimentable (más grueso que el MP10) que de los bronquios o de las vías respiratorias superiores pasa a la glotis, es deglutido, y que la presencia de elementos bioaccesibles (en caso de los metales, aquellos que son solubles en el ácido clorhídrico pH 2,0 presente en el estómago) al ser solubilizados pueden entrar fácilmente al torrente circulatorio y causar sus efectos en los diversos órganos de la persona expuesta.

La exposición infantil durante los primeros años de vida, e igualmente la prenatal (exposición materna) causa efectos diferidos por el mecanismo del imprinting epigenético, que determina el desarrollo de enfermedades orgánicas o cambios neuroconductuales más tarde en la vida. Serán descritos más adelante, a continuación de los elementos específicos descritos.

### **C. Efectos de exposición a gases atmosféricos**

Entre ellos los más relevantes son el dióxido de azufre, que causan enfermedades broncopulmonares, aumentan la intensidad de las crisis asmáticas, y aumenta la mortalidad de personas expuestas (Hedley et al., 2002). El ozono antropogénico que es un contaminante secundario porque se origina de la entrega a la molécula de oxígeno (O<sub>2</sub>) uno de los átomos de oxígeno del dióxido de nitrógeno, para formar ozono (O<sub>3</sub>), el cual también principalmente afecta al aparato respiratorio.

### **D. Efectos de exposición a arsénico**

**La exposición humana crónica a arsénico** determina un aumento de mortalidad por cáncer broncopulmonar (en Antofagasta 36/100.000 habitantes, en vez de 8,6 en Valdivia o 11,8 promedio país), de la vejiga (en Antofagasta 10,6 en vez de 0,8 en Valdivia, 1,7 promedio país) y renal (6,6 en Antofagasta, en vez de 3,3 en Valdivia y 2,6 promedio país) (Rivara & Corey, 1995). También aumenta la mortalidad por infartos del miocardio

(Navas-Acien et al., 2005), incluso en personas jóvenes, y puede causar el Síndrome de Raynaud.

**La exposición prenatal a arsénico** determina cambios irreversibles en el aparato respiratorio que determinan un aumento en 46 veces la mortalidad por bronquiectasias a las edades entre los 30 y 49 años, para quienes nacieron de madres expuestas a casi 900 µg/L de agua potable, pero sólo 12 veces para quienes nacieron de madres expuestas a alrededor de 100 µg/L, aunque los infantes hayan vivido posteriormente expuestos a casi 900 µg/L (Smith et al., 2006).

También se describió la asociación entre exposición a arsénico durante la gestación y el aumento de enfermedades infecciosas durante la edad infantil, especialmente infecciones respiratorias bajas y diarrea (Rahman et al., 2011). Estas enfermedades serían causadas por inmunosupresión, que se produce en personas prenatalmente expuestas (Ahmed et al., 2011).

La exposición a arsénico durante los primeros 4 meses de la gestación determina un aumento de abortos espontáneos y de reabsorciones fetales (Nordström S et al., 1978), y de malformaciones fetales renales y del sistema nervioso (Nordström S et al., 1979).

### E. Efectos de exposición a plomo

**La exposición crónica a plomo** en seres humanos ha demostrado que la exposición a plomo causa disminución de las capacidades cognitivas y de la inteligencia, agresividad, y a niveles más elevados de plomo en sangre, un deterioro intelectual importante. Produce, en concentraciones sanguíneas muy bajas, hipoacusia (sordera). Los principales efectos causados por exposición crónica a plomo en humanos adultos son: daño progresivo al sistema nervioso central y periférico (Needleman et al. 1979; Banks et al. 1997; Hsieh et al., 2009; Zhang et al., 2012), causa y agrava síntomas neurológicos en niños y en adultos en directa relación con la plumbemia (Tchernitchin et al., 2005), e incluso niveles bajos de plumbemia causan retardo de los reflejos motores causados por estímulos sensoriales visuales o auditivos (Tchernitchin et al., 2005), niveles a los cuales no se produce un retardo de la transmisión nerviosa por axones motores.

La exposición crónica a plomo en humanos aumenta moderadamente la presión arterial (Staessen et al. 1994; Fiorim et al., 2011), daña al sistema hematopoyético (Grandjean et al. 1989; Graziano et al. 1991), deprime la función de la

tiroides (Tuppurainen et al., 1988; Bledsoe et al., 2011; Wu et al., 2011), causa nefropatía (Cardenas et al. 1993) y provoca cólicos intestinales y síntomas gastrointestinales (Pagliuca et al. 1990).

La exposición humana a plomo produce infertilidad o incluso esterilidad tanto masculina como femenina, que puede ser en adultos reversible (en el mediano o largo plazo) si se suprime la fuente de contaminación con plomo. Winder (1993) demostró que la exposición a plomo durante la edad adolescente o adulta causa depresión de la fertilidad y disfunciones reproductivas. Algunas de esas disfunciones en la mujer son: infertilidad, preclampsia, hipertensión gestacional, polimenorrea, hipermenorrea, parto prematuro y aumento importante de abortos espontáneos (Winder, 1993; Guerra-Tamayo et al., 2003; Tang & Zhu, 2003; Al-Saleh et al., 2008). La infertilidad se produce con mucha frecuencia por contaminación ocupacional con plomo.

**Exposición prenatal o infantil temprana a plomo.** A diferencia de lo que ocurre con adolescentes o adultos expuestos a plomo, la exposición durante la edad infantil o durante el período fetal tardío, aún a niveles mucho más bajos que los que determinan efectos en los adultos, deja secuelas irreversibles que persisten de por vida, pues son causadas a través del mecanismo del imprinting epigenético. Los efectos irreversibles causados por exposición a bajas dosis ocurren principalmente en el aparato reproductor y el sistema nervioso central.

En la especie humana, la exposición prenatal o neonatal a plomo deja como secuela irreversible de por vida: déficit del sistema nervioso central, incluyendo aprendizaje, memoria, inteligencia, capacidad de atención, y fracasos escolares (Rothenberg et al., 1989; Needleman et al., 1990), trastornos conductuales tales como hiperactividad, agresividad y conductas delictivas (Needleman et al. 1996), infertilidad (Needleman & Landrigan, 1981), y abortos espontáneos.

En cuanto al efecto de la exposición perinatal a plomo en conductas delictivas, Needleman et al., (1996) demostró en adultos jóvenes que había un aumento de conductas antisociales y delictivas de acuerdo a registros de la policía local en relación a un aumento de plomo en huesos que se osificaban alrededor del nacimiento (la tibia), medidos por su opacidad a los rayos X. Más tarde, diversos autores demostraron que hay una correlación entre las cantidades de plomo utilizados en gasolinas adicionadas con dicho elemento y/o en pinturas habitacionales, con diversos tipos de delitos

(asesinatos, violaciones, robos en casas particulares, etc.), en diversos países, al aplicar un desfase, que a los 18-21 años de desfase mostraba una mejor correlación estadística. Esa correlación se mantenía en países de características socio-político-económicas muy dispares (Finlandia, Francia, Inglaterra, EEUU, Canadá, Nueva Zelanda, Australia, Alemania Occidental, Italia), lo cual sugería que el problema era por causas biológicas (la exposición a temprana edad a plomo) y no por condiciones socioeconómicas o políticas de los diversos países (Nevin, 2000, 2007).

Basado en el aumento de afinidad receptores d-opiáceos cerebrales descrito en animales de laboratorio (McDowell et al., 1988) y a la potenciación de la respuesta dopaminérgica a la anfetamina (Lasley et al., 1985) en animales prenatalmente expuestos a plomo, Tchernitchin et al. (Med Sci Res 20: 391-397, 1992; Acta Biol Hung 50: 425-440, 1999) propuso que la exposición perinatal humana a plomo podría estar relacionada con el aumento de adicciones a drogas de abuso opiáceas y estimulantes. La proposición de Tchernitchin (Med Sci Res 20: 391-397, 1992) fue confirmada en animales de experimentación por Kitchen & Kelly (1993) al demostrar que sólo en ratas adultas expuestas prenatalmente a plomo y luego tratadas con droga opiácea, se producía el síndrome de privación al suspender la acción del opiáceo con naloxona (antídoto opiáceo). Otros autores describieron en animales de experimentación que la adicción a cocaína se veía favorecida por exposición prenatal a plomo (Nation et al., 2000, 2003, 2004; Rocha, 2005; Valles et al., 2005). Además, se ha descrito que la exposición crónica a plomo en animales de experimentación modifica la acción de los estrógenos en el útero (Tchernitchin et al., 2003), lo cual puede causar indirectamente efectos en el feto por el mecanismo del imprinting epigenético.

Un estudio ha demostrado que el rendimiento escolar de la prueba norteamericana MEAP, equivalente a la prueba SIMCE que se aplica en Chile, está relacionado a un aumento de niveles de plomo en sangre. Los alumnos que tuvieron el mejor rendimiento en dicha prueba ("Score 1") tenían un promedio ligeramente superior a 5 µg Pb/dL sangre, en lectura, matemáticas y ciencia, los que tuvieron rendimiento ligeramente más deficiente ("Score 2"), presentaron niveles ligeramente superiores a 6 µg Pb/dL sangre, y los que tuvieron los peores rendimientos ("Scores 3 y 4"), presentaron niveles cercanos a 8 µg Pb/dL sangre (Raymond et al., 2012). Lo anterior demuestra la

disminución del rendimiento escolar y los fracasos escolares por efecto de exposición a niveles de plomo, lo que no es tomado en consideración en Chile.

## F. Efectos de exposición a cadmio

### Efectos de la exposición crónica a cadmio:

El principal órgano blanco es el riñón. Después de un tiempo mínimo de exposición de 6 a 10 años, las personas expuestas pueden desarrollar disfunción tubular proximal, precedida de excreción de beta-2-microglobulina, otras proteínas tubulares de bajo peso molecular, o albuminuria moderada, que reflejan el daño renal por cadmio. Un cuadro más severo puede estar asociado con el síndrome de Fanconi: aminoaciduria, glucosuria, fosfaturia y acidosis tubular renal. Es frecuente una hipercalcemia con nefrolitiasis (cálculos renales). También suele observarse una disminución de la filtración glomerular y finalmente, osteomalacia.

En el pulmón, en trabajadores expuestos a cadmio, se ha observado enfisema progresivo sin cuadros de bronquitis que acompañen a la progresión de la enfermedad. También se ha descrito una fibrosis pulmonar no específica con déficit restrictivo y déficit obstructivo moderado.

Estudios epidemiológicos señalan un aumento de riesgo de cáncer prostático y respiratorio (Sahmoun et al., 2005). En animales de experimentación se ha demostrado que produce cáncer pulmonar. En el sistema circulatorio, se ha demostrado que produce hipertensión arterial en animales de experimentación, no hay certeza sobre si tiene un papel importante en la hipertensión en la especie humana. En el sistema reproductivo se han descrito diversos efectos, y se ha postulado que causa infertilidad especialmente masculina y que favorece el desarrollo del cáncer prostático. En el tracto genital femenino de animales de experimentación, afecta la contractibilidad miométrial espontánea (la inhibe) y aquella inducida por oxitocina (a dosis muy bajas la estimula, a dosis mayores de cadmio la inhibe) (Sipowicz et al., 1995), afecta la secreción de progesterona por el ovario (Paksy et al., 1992), aumenta la secreción de prolactina preovulatoria y disminuye las secreciones de FSH y LH durante ese período (Paksy et al., 1989), causa un engrosamiento microvascular uterino (Copius Peereboom-Stegeman et al., 1987), y modifica selectivamente algunas respuestas estrogénicas en útero de rata (Tchernitchin et al., 2008).

## G. Efectos de exposición a mercurio

**La exposición prolongada a mercurio inorgánico u orgánico** produce daño permanente e irreversible en el sistema nervioso central, principalmente cerebro, riñones, y el feto. El órgano más sensible a exposición a bajas dosis de mercurio orgánico o inorgánico, por períodos breves o prolongados, es el sistema nervioso.

Los pacientes expuestos crónicamente a mercurio suelen presentar un síndrome nefrótico, cambios neuroconductuales severos y reducción en el campo visual. Los efectos sobre el sistema nervioso central son las secuelas predominantes, y la progresión e intensidad de los síntomas depende de la duración e intensidad de la exposición. Los efectos pueden ser causados por intoxicación con mercurio orgánico o bien inorgánico. En la intoxicación orgánica, tienden ser prominentes los cambios sensoriales, auditivos, de la visión, y cambios cerebelosos. Los compuestos inorgánicos tienden a causar cambios en la personalidad (también conocidos como eretismo), temblores y ataxia cerebelosa. Otros síntomas que caracterizan la intoxicación crónica con mercurio que resultan de una exposición a formas inorgánicas de mercurio son cambios inflamatorios en la cavidad bucal, por ejemplo estomatitis, gingivitis, inflamación y aumento de volumen de las glándulas salivales y aumento de la salivación; también son comunes los rash cutáneos. También suelen estos síntomas estar acompañados de disfunción glomerular con o sin proteinuria.

**Exposición prenatal o infantil temprana a mercurio.** Un ejemplo de la sintomatología es la “enfermedad de Minamata”, nombre de la bahía japonesa donde ocurrió una intoxicación masiva por mercurio orgánico producto de ingestión de peces que habían bioconcentrado metilmercurio a través de la cadena alimentaria, y se caracterizó por sordera, ataxia, focomelia (malformación fetal caracterizada por falta de desarrollo de las extremidades), deformidades corporales, cambios sensoriales y deficiencia intelectual (Eto, 2000; Yorifuji T et al., 2010). Considerando que el metilmercurio atraviesa la barrera placentaria, siendo el feto gran acumulador en el cual se encuentran concentraciones 30 veces superiores a los de la madre, por lo cual una madre asintomática puede dar a luz a un hijo severamente afectado (Karada, 2010).

La fetotoxicidad, incluyendo anomalías del sistema nervioso central, son frecuentes después de una exposición a compuestos mercuriales

orgánicos, en el caso del mercurio inorgánico no hay certeza sobre este efecto.

La exposición prenatal o neonatal a mercurio orgánico causa diversas alteraciones, entre ellas una reducción en la fertilidad y de la sobrevivencia de animales prenatalmente expuestos (Beyrouthy & Chan, 2006), que según se ha propuesto, se debe a una inhibición del desarrollo postnatal del sistema antioxidante del glutatión (Stringari et al., 2007). Aún cuando los niveles de mercurio cerebral se normalicen, las actividades de las enzimas antioxidantes continúan suprimidas y los índices de daño oxidativo a lípidos (Isoprostanos F2) continuaron altos en el estudio reportado (Stringari et al., 2007). También se ha descrito, en el ser humano, disfunciones neuroconductuales causados por exposición a mercurio orgánico (Choi et al., 2007). Estas incluyen también una reducción de las habilidades motoras finas (Papić et al., 2017). A manera de ejemplo de los efectos persistentes de la exposición perinatal a mercurio, estudios epidemiológicos efectuados en las Islas Faroe demostraron asociaciones entre las concentraciones de mercurio en cabello o en cordón umbilical y los siguientes parámetros neuroconductuales: alteración en el dominio del lenguaje, atención, memoria y disminución en el procesamiento cerebral de estímulos auditivos y visuales (Grandjean P et al., 1997; Grandjean et al., 1998; Murata et al., 1999a; Murata et al., 1999b;), que han persistido hasta los 14 años de edad (Murata et al., 2004; Debes F et al., 2006). Existen evidencias que la exposición perinatal a Hg estaría relacionada con el desarrollo de las alteraciones del espectro autista (Kern et al., 2012; Hill et al., 2015).

## H. Efectos de exposición a manganeso

**Los efectos más conspicuos de una exposición crónica a manganeso** es daño y secuelas irreversibles en el sistema nervioso central, que se manifiestan principalmente por episodios psiquiátricos especialmente sicóticos y por el desarrollo de un síndrome muy parecido al síndrome de Parkinson, pero que tiene ligeras diferencias tanto clínicas como de laboratorio que permiten hacer el diagnóstico diferencial, y que se denomina “parkinsonismo por exposición crónica a manganeso” (Olanow, 2004). En este último es frecuente un comienzo con episodios psiquiátricos bipolares con predominio depresivo, acompañando a las manifestaciones neurológicas, van incrementando con el tiempo (en el Síndrome de Parkinson clásico sólo se observan



las manifestaciones neurológicas pero no las psiquiátricas). El estado mental suele casi siempre alterarse (en el Síndrome de Parkinson se conserva el estado mental intacto), en los pacientes con parkinsonismo por manganeso el temblor aumenta con los movimientos voluntarios –temblor voluntario- el temblor disminuye o desaparece en reposo (el temblor del Síndrome de Parkinson clásico es estático, está exacerbado en reposo, disminuye con los movimientos voluntarios y puede desaparecer en breves instantes en forma voluntaria, y aumenta en los estados emotivos). La respuesta al tratamiento con L Dopa es más difícil y generalmente menos efectiva que en el Síndrome Clásico de Parkinson, que responde mucho mejor. Esto se debe a que en el parkinsonismo por manganeso no están afectados en forma importante los terminales presinápticos dopaminérgicos en el striatum, núcleo caudado y putamen, los que sí están disminuidos en forma importante en el Síndrome de Parkinson, produciéndose por ésta causa una buena respuesta a tratamiento con L Dopa en el Síndrome de Parkinson. En el parkinsonismo por manganeso la alteración no está en la falta de transporte y disponibilidad de dopamina en terminales presinápticos, ni en la falta del transportador de dopamina DAT.

Para demostrar esto último, se puede realizar un SPECT tomografía computarizada de emisión de fotón único de <sup>99m</sup>Tc-TRODAT (Huang et al., 2003). Este examen, en el caso del Parkinson clásico revela una importante disminución del marcador (un análogo de la cocaína) que se une al transportador de dopamina DAT en el striatum, núcleo caudado y putamen. En el caso de parkinsonismo por exposición a manganeso los valores son casi normales o ligeramente disminuidos en dichas localizaciones.

La intoxicación crónica por manganeso causa: 1. Estomatitis eritemato-ulcerosa, rinitis con epistaxis, síndrome pulmonar obstructivo, y 2. Lesiones nerviosas, por exposiciones desde algunas semanas a 10-20 años (trabajadores en producción de ferromanganeso, pilas secas).

Tres fases en el desarrollo del manganesismo crónico:

- Estadio infraclínico con síntomas vagos (fatiga, cambio de humor).
- Enfermedad inicial, trastornos psicomotores, disartria (alteración de la función de las articulaciones), trastornos de la marcha y sialorrea (hipersalivación).
- Estadio florido del parkinsonismo y psicosis maniaco-depresiva.

En personas expuestas a intoxicación crónica a manganeso se puede presentar:

- Inestabilidad emocional.
- Trastornos de la memoria y reducción del rendimiento mental.
- Sensación de fatiga y necesidad de dormir, a veces insomnio o inversión del ritmo del sueño.
- Temblor en reposo que se amplifica en ocasiones del movimiento.
- Incertidumbre en la escritura y en la marcha, pérdida del equilibrio.
- Marcha espástica con piernas separadas e hipertonia; caminar apoyado primero las puntas de los pies (caminar de gallo); a veces calambres musculares muy dolorosos.
- Voz monótona, trastornos de la audición.
- Cara “congelada”, signo de la rueda dentada.
- Tartamudeo, risa o llantos espasmódicos.
- Impotencia sexual masculina (disfunción eréctil y disminución de la libido), o por el contrario incremento a veces incontrolable del apetito sexual; disminución de la fertilidad.
- Psicosis maniaco-depresiva.

**La exposición prenatal a manganeso** causa daño neurológico irreversible, con efectos negativos conductuales y en el desarrollo cognitivo en niños prenatalmente expuestos (Xiaodan, 2016; Rahman, 2016), además de diversas malformaciones fetales. No se han hecho estudios para estudiar los efectos de la exposición perinatal al manganeso en otros órganos y sistemas. La exposición al manganeso en los primeros meses de la gestación puede causar diversas malformaciones fetales.

Estudios realizados en un modelo de animales de experimentación (ratones) prenatalmente expuestos a manganeso demuestran cambios en el sistema nervioso central que son compatibles con el desarrollo del autismo en el ser humano (Hill et al., 2015).

Existen estudios en animales de experimentación en los que se encontró que la exposición prenatal al tóxico causa secuelas irreversibles que han sido detectadas durante la edad adulta, que se refieren a alteraciones de las concentraciones de dopamina en el striatum, y se ha demostrado una tendencia al déficit neurocognitivo (Iran et al., 2002), en forma similar a lo que se ha demostrado en animales de laboratorio y también en la especie humana por exposición prenatal a otros metales pesados.

Es importante mencionar que el manganeso no puede ser degradado por el medio ambiente

y para el caso de zonas agrícolas el manganeso es muy perjudicial, ya que la acumulación de manganeso es tóxica para la mayoría de las plantas. El manganeso es el único micronutriente que puede acumularse en las plantas por absorción excesiva, manifestándose por ejemplo como manchas marrones en hojas (Agencia Para Substancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades ATSDR, 2016), y causándole stress oxidativo, un retardo en su crecimiento (Kováčik et al., 2014a, 2014b) y otros síntomas de toxicidad (Santos et al., 2017).

### I. Efectos de exposición a hidrocarburos policíclicos aromáticos

Este componente es producido por combustión de materia orgánica, especialmente diesel. Su exposición crónica determina un aumento de mortalidad por cáncer broncopulmonar, demostrándose esos efectos en Chile (Rivara & Corey, 1995) y en Estados Unidos (Pope et al., 2002). Su exposición perinatal y también más tardía causa, por el mecanismo del imprinting epigenético, una disminución de receptores de glucocorticoides en timo (y otros tejidos linfáticos) y eso significa una desregulación del sistema inmune que facilita el desarrollo de diversas enfermedades infecciosas, especialmente broncopulmonares (Csaba & Inczeff-Gonda, 1984, 1996).

### J. Efectos de exposición a Dioxinas, furanos, policlorobifenilos y otros compuestos orgánicos clorados o bromados

**Exposición crónica a dioxinas:** las dioxinas son los carcinógenos más potentes que existen (Boffetta et al., 2011). Muchos científicos estiman que más del 10% de todos los cánceres a nivel mundial son causados por exposición a dioxinas.

La exposición crónica a dioxinas afecta la piel (Pasarini et al., 2010), el hígado (Bock & Köhle, 2009), el sistema inmune (Lu et al., 2011; Yoshida et al., 2012), el sistema reproductivo (Brunnberg et al., 2011) y muchos otros órganos y sistemas. Aunque existen algunas controversias (Boffetta et al., 2011), se acepta que inducen el desarrollo de varios cánceres (Ma et al., 2006; Peng et al., 2009; Apostoli et al., 2011a, 2011b; Kogevinas, 2011; Warner et al., 2011). Los efectos tóxicos de dibenzo-para-dioxinas y dibenzofuranos policlorinados y de dibenzo-p-dioxinas y dibenzofuranos polibrominados están extensamente descritos en publicaciones de la OMS (World Health Organization, 1989, 1998). Se describe

que la toxicidad de las dioxinas es mediada por el receptor de aryl-hidrocarbano (AhR) (Bunger et al., 2003; Baccarelli et al., 2004; Okey, 2007) y requiere de una transcripción alterada de los genes efectores (Bunger et al., 2003). Se ha planteado la hipótesis del papel de los miRNA en la toxicidad de las dioxinas (Moffat et al., 2007).

**Exposición prenatal o perinatal a dioxinas y otros compuestos orgánicos clorados o bromados:** se ha demostrado que la exposición prenatal o perinatal a dioxinas deja diversas secuelas irreversibles por el mecanismo del imprinting epigenético. A continuación se relatan los efectos más relevantes descritos en humanos:

En estudios en maternidades de Holanda y Japón se midieron durante o post-parto niveles de dioxinas y policlorobifenilos (PCB) en sangre materna o cordón umbilical y en leche materna (en aquellas madres que alimentaban a sus hijos con leche materna), y se hizo un seguimiento a los hijos e hijas. En este estudio se han demostrado las siguientes secuelas de la exposición prenatal o neonatal a dioxinas y PCB:

- Exposición prenatal a PCB causa daño neuropsicológico detectado a los 9 años de edad; daño es mayor en quienes recibieron adicionalmente PCB por lactancia materna (Vreudenhil et al., 2004).

- En humanos y en primates no humanos, exposición perinatal a dioxinas causa atraso del desarrollo cognitivo y altera la expresión de receptores de estrógeno (Ishida et al., 2003)

- La exposición perinatal a dioxinas determina a los 9 años de edad efectos adversos en el desarrollo cognitivo (Vreudenhil et al. 2002a).

- Exposición perinatal a dioxinas y/o PCB causa una depresión del sistema inmune (aumento de linfocitos, de células T, cambios en marcadores, y disminución de anticuerpos) que persisten durante la edad infantil y estarían relacionados con una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas (Weisglas-Kuperos et al. (2000).

- La exposición perinatal a dioxinas y/o bifenilos clorinados causa un aumento en diversas patologías infecciosas: Se encontró una mayor prevalencia de infecciones recurrentes del oído medio (Weisglas-Kuperos et al., 2004; Miyashita et al., 2011).

- En estudio de Rotterdam, niveles altos de dioxinas y PCB en sangre materna y en leche materna estaban asociados con una disminución de la reactividad a la vacuna contra la parotiditis y contra

la rubéola y un aumento del número de linfocitos T a los 42 meses de edad (Weisglas-Kuperus et al., 2000, 2004).

- Exposición perinatal a dioxinas causa alteraciones hematológicas e inmunológicas persistentes detectables a los 8 años de edad (ten Tusscher et al., 2003), una reducción importante en alergias, sin alteraciones en la eosinofilia sanguínea, pero con una disminución persistente de trombocitos, aumento de la trombopoyetina, aumento del helper CD4+ y aumento del recuento de células CD45RA+.

- Disminución del recuento de leucocitos neutrófilos polimorfonucleares en adolescentes con mayores concentraciones de bifenilos policlorinados séricos (Leijs et al., 2009).

- Exposición prenatal a PCB y dioxinas causa a los 7 a 8 años cambios en características de juego infantil ligado a sexo (Vreudenhil et al., 2002b)

- PCB: En niños varones juego se hace más femenino

- En niñas juego se hace más masculino

- DIOXINAS: En niños varones juego se hace más femenino

- En niñas juego también se hace más femenino

- Estos resultados en la especie humana guardan similitud con resultados obtenidos en animales de experimentación; en animales de sexo masculino se ha demostrado una feminización y demasculinización morfológica y conductual por exposición prenatal a dioxinas, furanos y/o policlorobifenilos (Mably et al., 1992; Bjerke et al., 1994; Gray et al., 1995; Hamm et al., 2000; Hurst et al., 2000; Ohsako et al., 2001, 2002; Kaya et al., 2002; Lin et al., 2003; Ikeda et al., 2005; Lilienthal et al., 2006)

- Exposición prenatal a PCB y dibenzofuranos causa, en edad adulta joven, alteraciones persistentes en calidad de espermios y inhibe su capacidad de penetrar oocitos de hamster, lo cual significa infertilidad (Guo et al., 2000).

- Exposición prenatal a PCB atrasa la pubertad en varones (Roy et al., 2009).

- En mujeres de edad prepubertal, la exposición perinatal a dioxinas determina un desarrollo anormal de las glándulas mamarias (Roy et al., 2009).

- En Holanda se ha descrito que la exposición perinatal a niveles ambientales de dioxinas (medición en leche materna) afecta negativamente la función pulmonar (parámetros espirométricos) y se asocia clínicamente a congestión pulmonar (ten Tusscher et al., 2001).

## REFERENCIAS

- Agencia Para Substancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades ATSDR, 2016, [https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es\\_phs151.html](https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs151.html) (accesado 16 de mayo de 2017).
- Ahmed S, Mahabbat-e Khoda S, Rekha RS, Gardner RM, Ameer SS, Moore S, Ekström EC, Vahter M, Raqib R. Arsenic-associated oxidative stress, inflammation, and immune disruption in human placenta and cord blood. *Environ Health Perspect* 119: 258–264, 2011.
- Al-Saleh I, Al-Saleh I, Coskun S, Mashhour A, Shinwari N, El-Doush I, Billedo G, Jaroudi K, Al-Shahrani A, Al-Kabra M, El Din Mohamed G. Exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) and its effect on the outcome of in-vitro fertilization treatment. *Int J Hyg Environ Health* 211: 560–579, 2008.
- Apostoli P, Bergonzi R, Catalani S. [Classification as carcinogenic for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-para-dioxin: an eventful journey] (artículo en italiano). *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia* 33: 84-99, 2011a.
- Apostoli P, Bergonzi R, Catalani S. [Polychlorinated dibenzofurans and cancer] (artículo en italiano). *Giornale Italiano di Medicina del Lavoro ed Ergonomia*, 33, 185-192, 2011b.
- Arriaza CA, Mena MA, Tchernitchin AN. Prenatal androgenization selectively modifies some responses to oestrogen in the prepuberal rat uterus. *J Endocrinol* 120: 379-384, 1989.
- Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, Patterson DG Jr, Needham LL, Mocarelli P, Caporaso NE, Consonni D, Grassman JA, Bertazzi PA, Landi MT. Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy. *Toxicol Lett* 149: 287–293, 2004.
- Banks EC, Ferretti LE, Shucard DW. Effects of low level lead exposure on cognitive function in children: a review of behavioral, neuropsychological and biological evidence. *Neurotoxicology* 18: 237-282, 1997.
- Beyrouty P, Chan HM. Co-consumption of selenium and vitamin E altered the

- reproductive and developmental toxicity of methylmercury in rats. *Neurotoxicol Teratol* 28: 49–58, 2006.
- Bjerke DL, Brown TJ, MacLusky NJ, Hochberg RB, Peterson RE. Partial demasculinization and feminization of sex behavior in male rats by in utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin is not associated with alterations in estrogen receptor binding or volumes of sexually differentiated brain nuclei. *Toxicol Appl Pharmacol* 127: 258-267, 1994.
  - Bledsoe ML, Pinkerton LE, Silver S, Deddens JA, Biagini RE. Thyroxine and free thyroxine levels in workers occupationally exposed to inorganic lead. *Environ Health Insights* 5: 55-61, 2011.
  - Bock KW, Köhle C. The mammalian aryl hydrocarbon (Ah) receptor: from mediator of dioxin toxicity toward physiological functions in skin and liver. *Biol Chem*, 390, 1225-1235, 2009.
  - Boffetta P, Mundt KA, Adami HO, Cole P, Mandel JS. TCDD and cancer: a critical review of epidemiologic studies. *Crit Rev Toxicol* 41: 622-636, 2011.
  - Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 105: 1534-1536, 2002.
  - Brunnberg S, Andersson P, Poellinger L, Hanberg A. The constitutively active Ah receptor (CA-AhR) mouse as a model for dioxin exposure - effects in reproductive organs. *Chemosphere* 85: 1701-1706, 2011.
  - Bungler MK, Moran SM, Glover E, Thomae TL, Lahvis GP, Lin BC, Bradfield CA. Resistance to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin toxicity and abnormal liver development in mice carrying a mutation in the nuclear localization sequence of the aryl hydrocarbon receptor. *J Biol Chem* 278: 17767–17774, 2003.
  - Cardenas A, Roels H, Bernard AM, Barbon R, Buchet JP, Lauwerys RR, Rosello J, Ramis I, Mutti A, Franchini I, Fels LM, Stolte H, de Broe ME, Nuyts GD, Taylor SA, Price RG. Markers of early renal changes induced by industrial pollutants. II. Application to workers exposed to lead. *Br J Ind Med* 50: 28-36, 1993.
  - Cereceda-Puyol MF, Hidrogeología Subterránea de la subcuenca de Rungue, RM, Memoria de título U de Chile, 2013
  - Choi AL, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Steuerwald U, Debes F, Weihe P, Grandjean P. Selenium as a potential protective factor against mercury developmental neurotoxicity. *Environ Res* 107: 45–52, 2007.
  - Copius Peereboom-Stegeman JH, Jongstra-Spaapen E, Leene W, Oosting H, Venema H, de Moor E, Gerrissen WJ. The effects of long-term exposure to cadmium on the small blood vessels in the rat uterus: a light microscopic study. *Ecotoxicol Environ Saf* 1987; 14: 288-297, 1987.
  - Csaba G, Nagy SU. Plasticity of hormone receptors and possibility of their deformation in neonatal age. *Experientia* 32: 651-652, 1976.
  - Csaba G. Phylogeny and ontogeny of hormone receptors: the selection theory of receptor formation and hormonal imprinting. *Biol Rev* 55: 47-63, 1980.
  - Csaba G, Inczeffi-Gonda A. Effect of benzo(a)pyrene treatment of neonatal and growing rats on steroid receptor binding capacity in adulthood. *Gen Pharmacol* 15: 557-558, 1984.
  - Csaba G, Inczeffi-Gonda A, Dobozy O. Hormonal imprinting by steroids: a single neonatal treatment with diethylstilbestrol or allylestrenol gives a rise to a lasting decrease in the number of rat uterine receptors. *Acta Physiol Hung* 67, 207-212, 1986.
  - Csaba G, Inczeffi-Gonda A. Effect of neonatal allylestrenol treatment and adult benzo(a)pyrene treatment on rat thymus glucocorticoid receptors. *Gen Pharmacol* 27:1387-1389, 1996.
  - Debes F, Budtz-Jørgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 28: 363–375, 2006.
  - Dobozy O, Csaba G, Hetényi G, Shahin M. Investigation of gonadotropin thyrotropin overlapping and hormonal imprinting in the rat testis. *Acta Physiol Hung* 66: 169-175, 1985.
  - Eto K, Minamata disease, *Neuropathology* 20 Suppl: S14-S19, 2000.
  - Fiorim J, Ribeiro RFJr, Silveira EA, Padilha AS, Vescovi MV, de Jesus HC, Stefanon I, Salas M, Vassallo DV. Low-level lead exposure increases systolic arterial pressure

- and endothelium-derived vasodilator factors in rat aortas. *PLoS One* 6: e17117, 2011.
- Grandjean P, Jensen BM, Sando SH, Jorgensen PJ, Antonsen S. Delayed blood regeneration in lead exposure: an effect on reserve capacity. *Am J Pub Health* 79: 1385-1388, 1989.
  - Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sørensen N, Dahl R, Jørgensen PJ. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 19: 417-428, 1997.
  - Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F. Cognitive performance of children prenatally exposed to “safe” levels of methylmercury. *Environ Res* 77: 165-172, 1998.
  - Gray LE Jr, Kelce WR, Monosson E, Ostby JS, Birnbaum LS. Exposure to TCDD during development permanently alters reproductive function in male Long Evans rats and hamsters: reduced ejaculated and epididymal sperm numbers and sex accessory gland weights in offspring with normal androgenic status. *Toxicol Appl Pharmacol* 131: 108-118, 1995.
  - Guerra-Tamayo JL, Hernández-Cadena L, Tellez-Rojo MM, Mercado-García AS, Solano-González M, Hernández-Avila M, Hu H. Tiempo para el embarazo y exposición a plomo. *Salud Púb Méx* 45 Suppl 2: S189-S195, 2003.
  - Guo YL, Hsu PC, Hsu CC, Lambert GH. Semen quality after prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Lancet* 356: 1240-1241, 2000.
  - Hamm JT, Sparrow BR, Wolf D, Birnbaum LS. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin alters postnatal development of seminal vesicle epithelium. *Toxicol Sci* 54: 424-430, 2000.
  - Hedley AJ, Wong CM, Thach TQ, Ma S, Lam TH, Anderson HR. Cardiorespiratory and all-cause mortality after restrictions on sulfur content of fuel in Hong Kong: an intervention study. *Lancet* 360: 1646-1652, 2002.
  - Herbst AL. Clear cell adenocarcinoma and the current status of DES-exposed females. *Cancer* 48: 484-488, 1981.
  - Hill DS, Cabrera R, Wallis Schultz D, Zhu H, Lu W, Finnell RH, Wlodarczyk BJ. Autism-like behavior and epigenetic changes associated with autism as consequences of in utero exposure to environmental pollutants in a mouse model. *Behav Neurol* 2015: 426263, 2015 10p; doi: 10.1155/2015/426263.
  - Hsieh TJ, Chen YC, Li CW, Liu GC, Chiu YW, Chuang HY. A proton magnetic resonance spectroscopy study of the chronic lead effect on the basal ganglion and frontal and occipital lobes in middle-age adults. *Environ Health Perspect* 117: 941-945, 2009.
  - Huang CC, Weng YH, Lu CS, Chu NS, Yen TC, Dopamine transporter binding in chronic manganese intoxication. *J Neurol* 250: 1335-1339, 2003.
  - Hurst CH, DeVito MJ, Setzer RW, Birnbaum LS. Acute administration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in pregnant Long Evans rats: association of measured tissue concentrations with developmental effects. *Toxicol Sciences* 53: 411-420, 2000.
  - Ikeda M, Mitsui T, Setani K, Tamura M, Kakeyama M, Sone H, Tohyama C, Tomita T. In utero and lactational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats disrupts brain sexual differentiation. *Toxicol Appl Pharmacol* 205: 98-105, 2005.
  - Ishida T, Masuzaki Y, Nishimura Y, Yamada H. [Effects of dioxins on the reproduction and development in mammals and the mechanism: up-to-date progress of study]. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94:183-195 (artículo en japonés), 2003
  - Karada M. Congenital minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 88: 906-909, 2010.
  - Kaya H, Hany J, Fastabend A, Roth-Härer A, Winneke G, Lilienthal H. Effects of maternal exposure to a reconstituted mixture of polychlorinated biphenyls on sex-dependent behaviors and steroid hormone concentrations in rats: dose-response relationship. *Toxicol Appl Pharmacol* 178: 71-81, 2002
  - Kern JK, Geier DA, Audhya T, King PG, Sykes LK, Geier MR. Evidence of parallels between mercury intoxication and the brain pathology in autism. *Acta Neurobiol Exp* 72: 113-153, 2012.
  - Kitchen I, Kelly M. Effect of perinatal lead treatment on morphine dependence in the



- adult rat. *Neurotoxicology* 14: 125-129, 1993.
- Kogevinas M. Epidemiological approaches in the investigation of environmental causes of cancer: the case of dioxins and water disinfection by-products. *Environ Health* 10 Suppl 1: S3, 2011.
  - Kováčik J, Babula P, Hedbavny J, Švec P. Manganese-induced oxidative stress in two ontogenetic stages of chamomile and amelioration by nitric oxide. *Plant Sci* 215-216:1-10, 2014a.
  - Kováčik J, Štěrbová D, Babula P, Švec P, Hedbavny J. Toxicity of naturally-contaminated manganese soil to selected crops. *Agric Food Chem* 62: 7287-7296, 2014b.
  - Leijts MM, Koppe JG, Olie K, van Aalderen WM, de Voogt P, ten Tusscher GW. Effects of dioxins, PCBs, and PBDEs on immunology and hematology in adolescents. *Environ Sci Technol* 43: 7946-7951, 2009.
  - Lilienthal H, Hack A, Roth-Härer A, Grande SW, Talsness CE. Effects of developmental exposure to 2,2',4,4',5-pentabromodiphenyl ether (PBDE-99) on sex steroids, sexual development, and sexually dimorphic behavior in rats. *Environ Health Perspect* 114: 194-201, 2006.
  - Lin TM, Rasmussen NT, Moore RW, Albrecht RM, Peterson RE. Region-specific inhibition of prostatic epithelial bud formation in the urogenital sinus of C57BL/6 mice exposed in utero to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol Sci* 76: 171-181, 2003.
  - Lu H, Crawford RB, Kaplan BL, Kaminski NE. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-mediated disruption of the CD40 ligand-induced activation of primary human B cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 255: 251-260, 2011.
  - Ma JX, Zhang KL, Liu X, Ma YL, Pei LN, Zhu YF, Zhou L, Chen XY, Kong QY, Li H, Liu J. Concurrent expression of aryl hydrocarbon receptor and CYP1A1 but not CYP1A1 MspI polymorphism is correlated with gastric cancers raised in Dalian, China. *Cancer Lett* 240: 253-260, 2006.
  - Mably TA, Moore RW, Goy RW, Peterson RE. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. 2. Effects on sexual behavior and the regulation of luteinizing hormone secretion in adulthood. *Toxicol Appl Pharmacol* 114: 108-117, 1992.
  - McDowell J, Kitchen I. Perinatal lead exposure alters the development of  $\delta$ - but not  $\mu$ -opioid receptors in rat brain. *Br J Pharmacol* 94: 933-937, 1988.
  - Mena MA, Arriaza CA, Tchernitchin AN. Early postnatal androgenization imprints selective changes in the action of estrogens in the rat uterus. *Biol Reprod* 46: 1080-1085, 1992.
  - Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res* 111: 551-555, 2011.
  - Moffat ID, Boutros PC, Celius T, Linden J, Pohjanvirta R, Okey AB. microRNAs in adult rodent liver are refractory to dioxin treatment. *Toxicol Sci* 99: 470-487, 2007.
  - Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, Araki S, Jørgensen PJ, White RF, Grandjean P. Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* 21: 343-348, 1999a.
  - Murata K, Weihe P, Araki S, Budtz-Jørgensen E, Grandjean P. Evoked potentials in Faroese children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 21: 471-472, 1999b.
  - Murata K, Weihe P, Budtz-Jørgensen E, Jørgensen PJ, Grandjean P (2004) Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J Pediatr* 144: 177-183, 2004.
  - Nation JR, Miller DK, Bratton GR. Developmental lead exposure alters the stimulatory properties of cocaine at PND 30 and PND 90 in the rat. *Neuropsychopharmacology* 23: 444-454, 2000.
  - Nation JR, Cardon AL, Heard HM, et al. Perinatal lead exposure and relapse to drug-seeking behavior in the rat: a cocaine reinstatement study. *Psychopharmacology* 168: 236-243, 2003.
  - Nation JR, Smith KR, Bratton GR. Early developmental lead exposure increases sensitivity to cocaine in a self-administration paradigm. *Pharmacol Biochem Behav* 77: 127-135, 2004.
  - Navas-Acien A, Sharrett AR, Silbergeld EK, et al. Arsenic exposure and cardiovascular

- disease: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Am J Epidemiol* 162: 1037-1049, 2005
- Needleman H, Gunnoe C, Leviton A, Reed M, Peresie H, Maher C, Barrett P. Deficits in psychological and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *New Engl J Med* 300: 689-695, 1979.
  - Needleman HL, Landrigan PJ. The health effects of low level exposure to lead. *Ann Rev Public Health* 2: 277-298, 1981.
  - Needleman HL, Schell A, Bellinger D, Leviton A, Allred EN. The long-term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11-year follow-up report. *New Eng J Med* 322: 83-88, 1990.
  - Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. Bone lead levels and delinquent behavior. *J Am Med Assn* 275: 363-369, 1996.
  - Nevin R. How lead exposure relates to temporal changes in IQ, violent crime, and unwed pregnancy. *Environ Res* 83: 1-22, 2000.
  - Nevin R. Understanding international crime trends: the legacy of preschool lead exposure. *Environ Res* 104: 315-336, 2007.
  - Nordström S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. III Frequencies of spontaneous abortions. *Hereditas* 88: 51-54, 1978.
  - Nordström S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in northern Sweden. VI Congenital malformations. *Hereditas* 90: 297-302, 1979.
  - Ohsako S, Miyabara Y, Nishimura N, Kurosawa S, Sakaue M, Ishimura R, Sato M, Takeda K, Aoki Y, Sone H, Tohyama C, Yonemoto J. Maternal exposure to a low dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) suppressed the development of reproductive organs of male rats: dose-dependent increase of mRNA levels of 5alpha-reductase type 2 in contrast to decrease of androgen receptor in the pubertal ventral prostate. *Toxicol Sci* 60: 132-143, 2001.
  - Ohsako S, Miyabara Y, Sakaue M, Ishimura R, Kakeyama M, Izumi H, Yonemoto J, Tohyama C. Developmental stage-specific effects of perinatal 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring. *Toxicol Sci* 66: 283-292, 2002.
  - Okey AB. An aryl hydrocarbon receptor odyssey to the shores of toxicology: the Deichmann Lecture, International Congress of Toxicology-XI. *Toxicol Sci* 98: 5-38, 2007.
  - Olanow CW. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1012: 209-223, 2004.
  - Ostro B, Sánchez JM, Aranda C, Eskeland GS. Air pollution and mortality: results from a study of Santiago, Chile. *J Exposure Anal Environ Epidemiol* 6: 97-114, 1966.
  - Pagliuca A, Muftić GJ, Baldwin D, Lestas AN, Wallis RM, Bellingham AJ. Lead poisoning: clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak. *J Clin Pathol* 43: 277-281, 1990.
  - Paksy K, Varga B, Horvath E, Tatrai E, Ungvary G. Acute effects of cadmium on preovulatory serum FSH, LH, and prolactin levels and on ovulation and ovarian hormone secretion in estrous rats. *Reprod Toxicol* 3: 241-247, 1989.
  - Paksy K, Varga B, Naray M, Olajos F, Folly G. Altered ovarian progesterone secretion induced by cadmium fails to interfere with embryo transport in the oviduct of the rat. *Reprod Toxicol* 6: 77-83, 1992.
  - Prpić I, Milardović A, Vlašić-Cicvarić I, Špirić Z, Radić Nišević J, Vukelić P, Snoj Tratnik J, Mazej D, Horvat M. Prenatal exposure to low-level methylmercury alters the child's fine motor skills at the age of 18 months. *Environ Res.* 152: 369-374, 2017.
  - Passarini B, Infusino SD, Kasapi E. Chloracne: still cause for concern. *Dermatology* 221: 63-70, 2010.
  - Peng TL, Chen J, Mao W, Song X, Chen MH. Aryl hydrocarbon receptor pathway activation enhances gastric cancer cell invasiveness likely through a c-Jun-dependent induction of matrix metalloproteinase-9. *BMC Cell Biol* 10: 27, 2009. doi: 10.1186/1471-2121-10-27
  - Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287: 1132-1141, 2002
  - Rahman A, Vahter M, Ekström EC, Persson LÅ. Arsenic exposure in pregnancy increases the risk of lower respiratory

- tract infection and diarrhea during infancy in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*, 119, 719-724, 2011.
- Rahman SM, Kippler M, Tofail F, Bölte S, Hamadani JD y Vahter M. Manganese in Drinking Water and Cognitive Abilities and Behavior at 10 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect* (Epub ahead of print: DOI:10.1289/EHP631), 2016.
  - Raymond RE, Tarr H, Tufts M. GIS collaboration leads to a better understanding of the impact of elevated blood lead levels on student achievement. Personal communication, Detroit Department of Health and Wellness Promotion, USA, 2012.
  - Restrepo M, Muñoz N, Day N, Parra JE, Hernandez C, Blettner M, Giraldo A. Birth defects among children born to a population occupationally exposed to pesticides in Colombia. *Scand J Work Environ Health* 16: 239-246, 1990.
  - Rivara MI & Corey G. Tendencia del riesgo de morir por cánceres asociados a la exposición crónica al arsénico II Región de Antofagasta, 1950-1993. *Cuad Méd Soc (Chile)* 36(4): 39-51, 1995.
  - Rocha A, Valles R, Cardon AL, et al. Enhanced acquisition of cocaine self-administration in rats developmentally exposed to lead. *Neuropsychopharmacology* 30: 2058-2064, 2005.
  - Rothenberg SJ, Schnaas L, Cansino-Ortiz S, Perroni-Hernández E, De La Torre P, Neri-Méndez C, Ortega P, Hidalgo-Loperena H, Svendsgaard D. Neurobehavioral deficits after low level lead exposure in neonates: the Mexico city pilot study. *Neurotoxicol Teratol* 11: 85-93, 1989.
  - Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR. Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans-a review. *Med Sci Monitor* 15(6): RA137-RA145, 2009.
  - Sahnoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiological analysis. *Cancer Invest* 23: 256-263, 2005.
  - Santos EF, Kondo Santini JM, Paixão AP, Júnior EF, Lavres J, Campos M, Reis AR. Physiological highlights of manganese toxicity symptoms in soybean plants: Mn toxicity responses. *Plant Physiol Biochem* 113: 6-19, 2017.
  - Sipowicz M, Kostrzewska A, Laudanski T, Akerlund M. Effects of cadmium on myometrial activity of thenonpregnant human. Interactions with calcium and oxytocin. *Acta Obstet Gynecol Scand* 74: 93-96, 1995.
  - Smith AH, Marshall G, Yuan Y, Ferreccio C, Liaw J, von Ehrenstein O, Steinmaus C, Bates MN, Selvin S. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect* 114: 1293-1296, 2006.
  - Staessen JA, Christopher JB, Fagard R, Lauwerys RR, Roels H, Thijs L, Amery A. Hypertension caused by low-level lead exposure: myth or fact? *J Cardiovasc Risk* 1: 87-97, 1994.
  - Stringari J, Nunes AK, Franco JL, Bohrer D, Garcia SC, Dafre AL, Milatovic D, Souza DO, Rocha JB, Aschner M, Farina M. Prenatal methylmercury exposure hampers glutathione antioxidant system ontogenesis and causes long-lasting oxidative stress in the mouse brain. *Toxicol Appl Pharmacol* 227: 147-154, 2007.
  - Tang N, Zhu ZQ. Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *Int J Occup Med Environ Health* 16: 359-361, 2003.
  - Tchernitchin AN y Tchernitchin N. Posibles efectos en la salud de la contaminación de aire, aguas y alimento con arsénico en Chile. *Rev Chil Nutr* 19: 149-163, 1991.
  - Tchernitchin AN, Tchernitchin N. Imprinting of paths of heterodifferentiation by prenatal or neonatal exposure to hormones, pharmaceuticals, pollutants and other agents and conditions. *Med Sci Res* 20: 391-397, 1992.
  - Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C, Soto J. Imprinting: Perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age. *Acta Biol Hung* 50: 425-440, 1999.
  - Tchernitchin NN, Clavero A, Mena MA, Unda C, Villagra R, Cumsille M, Tchernitchin AN. Effect of chronic exposure to lead on estrogen action in the prepubertal rat uterus. *Environ Toxicol* 18: 268-277, 2003.
  - Tchernitchin AN. Perinatal exposure to chemical agents: delayed effects by the mechanism of imprinting (cell programming). *ARBS Ann Rev Biomed Sci* 7: 68-126,

- 2005.
- Tchernitchin AN, Lapin N, Molina L, Molina G, Tchernitchin NA, Acevedo C, Alonso P. Human exposure to lead in Chile. *Rev Environ Contam Toxicol* 185: 93-139, 2005.
  - Tchernitchin AN, Olivares F, Aranda C, Bustamante RA, Gaete L, Ferrada K, Villagra R, Vera J, Iturbe RJ, Kim YA, Hernández NB, Bizjak T, Novsak S. Efectos de exposición aguda a cadmio en la acción de estrógenos en útero de rata impúber. *Rev Chil Pediatr* 79: 373-380, 2008.
  - Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Báez A. Effect of prenatal exposure to lead on estrogen action in the prepubertal rat uterus. *ISRN Obstet Gynecol* 2011: Article ID 329692, 8 p, 2011; doi:10.5402/2011/329692.
  - Tchernitchin AN, Muñoz G. Efectos sobre la salud y el medio ambiente de las actividades mineras en Chile. Contaminación del Estero Pupío y agua potable del Pueblo de Caimanes: ¿se origina desde el tranque de relaves mineros El Mauro?. *Cuad Med Soc (Chile)* 52: 199-214, 2012.
  - Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Sorokin YA. Adulthood prenatally programmed diseases – Health relevance and methods of study. In: *Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications*. iConcept Press, Hong Kong, pp 217-258, 2013.
  - Tchernitchin AN, Gaete L. Prenatal exposures to environmental agents or drugs promote the development of diseases later in life. *Biol Med (Aligarh)* 7 (3): 1000236, 2015 4p.
  - ten Tusscher GW, de Weerd J, Roos CM, Griffioen RW, De Jongh FH, Westra M, van der Slikke JW, Oosting J, Olie K, Koppe JG. Decreased lung function associated with perinatal exposure to Dutch background levels of dioxins. *Acta Paediat* 90: 1292-1298, 2001.
  - ten Tusscher GW, Steerenberg PA, van Loveren H, Vos JG, von dem Borne AE, Westra M, van der Slikke JW, Olie K, Pluim HJ, Koppe JG. Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 111: 1519-1523, 2003.
  - Tran TT, Chohanadisai W, Lönnerdal B, Le L, Parker M, Chicz-Demet A, Crinella FM. Effects of neonatal dietary manganese exposure on brain dopamine levels and neurocognitive functions. *Neurotoxicology* 23: 645-651, 2002
  - Tuppurainen M, Wagar G, Kurppa K, Sakari W, Wambugu A, Froseth B, Alho J, Nykyri E. Thyroid function as assessed by routine laboratory tests of workers with long-term lead exposure. *Scand J Work Environ Health* 14: 175-180, 1988.
  - Valles R, Rocha A, Cardon A, et al. The effects of the GABAA antagonist bicuculline on cocaine self-administration in rats exposed to lead during gestation/lactation. *Pharmacol Biochem Behav* 80: 611-619, 2005. Tran et al., 2002
  - Vreugdenhil HJ, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N. Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediat* 140: 48-56, 2002a.
  - Vreugdenhil HJ, Slijper FM, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect* 110: A593-A598, 2002b.
  - Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology* 18: 185-193, 2004.
  - Warner M, Mocarelli P, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Eskenazi B. Dioxin exposure and cancer risk in the Seveso Women's Health Study. *Environ Health Perspect* 119: 1700-1705, 2011.
  - Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 108: 1203-1207, 2000.
  - Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett* 149: 281-285, 2004.
  - Winder C. Lead, reproduction and development. *Neurotoxicology* 14: 303-317, 1993.

- World Health Organization. Environmental Health Criteria 88, Polychlorinated di-benzo-para-dioxins and dibenzofurans. Geneva, Switzerland, 1989.
- World Health Organization. Environmental Health Criteria 205, Polybrominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. Geneva, Switzerland, 1998.
- Wu CY, Liu B, Wang HL, et al. Levothyroxine rescues lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 256: 191-197, 2011.
- Xiaodan Y, Chen L, Wang C, Yang X, Gao Y, Tian Y. The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure: LW birth cohort, China. *Chemosphere* 163, 446-451, 2016.
- Yorifuji T, Tsuda T, Kashima S, Takao S, Harada M. Long-term exposure to methyl-mercury and its effects on hypertension in Minamata. *Environ Res* 110: 40-46, 2010.
- Yoshida T, Katsuya K, Oka T, Koizumi S, Wakita D, Kitamura H, Nishimura T. Effects of AhR ligands on the production of immunoglobulins in purified mouse B cells. *Biomed Res* 33: 67-74, 2012.
- Zhang J, Cai T, Zhao F, et al. The role of  $\alpha$ -synuclein and tau hyperphosphorylation-mediated autophagy and apoptosis in lead-induced learning and memory injury. *Int J Biol Sci* 8: 935-944, 2012

Santiago, 22 de mayo de 2017

Dr. Andrés Tchernitchin Varlamov (RUN 4.852.907-0) (Dr. Andrei N. Tchernitchin)  
 Presidente Departamento de Medio Ambiente del Colegio Médico de Chile  
 Profesor Titular y Jefe de Laboratorio. ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile  
 atcherni@gmail.com  
 +56 9 9999 1494 (teléfono celular)  
 +56 2 2978 6222 (oficina)