

INFORME AGUAS DEL CAJÓN DEL MAIPO Y ALTO MAIPO – MUESTRAS CMA, obtenidas el 24 de noviembre de 2015

1. ANTECEDENTES:

La información del proyecto de Alto Maipo, cuyas obras ya se iniciaron e involucran la construcción de una larga y extensa red de túneles a través de cerros de la zona en el Alto Maipo, y el Río Colorado, permite suponer la ruptura y desmembramiento de rocas cuya superficie, al estar en contacto con agua, puede originar lixiviación de elementos tóxicos. Para investigar este riesgo potencial de contaminación de aguas superficiales y napas, se ha procedido a realizar el presente estudio preliminar para verificar – o descartar - la posible presencia de elementos tóxicos en aguas superficiales y profundas que puedan afectar la salud de quienes se expongan a estos elementos tóxicos.

2. MATERIAL Y MÉTODOS:

El día 24 de noviembre 19 de 2015 se ha procedido a la obtención de muestras de agua, en diversos lugares del Alto Maipo, Cajón del Río Colorado y zona inferior del Cajón del Maipo. El agua era de origen de la llave domiciliaria localizada en el Centro Recreacional de Carabineros en Los Maitenes (agua potable), de pozo utilizado para agua potable de la Comunidad Lomas de el Manzano, y de flujos de aguas superficiales descritas en la Figura 1 en donde están señalados los datos de georeferenciación de los 5 sitios de muestreo.

Los sitios de toma de muestra fueron georeferenciados (Tabla 1), consignándose además fecha y hora de toma de muestra. A la muestra de agua (aproximadamente 1 L) se le agregó aproximadamente 2 mL de ácido nítrico concentrado para logra un pH < 2; según protocolos del Centro Nacional del Medio Ambiente (CENMA). Todas las muestras de agua fueron debidamente selladas para asegurar su identificación e inviolabilidad, y fueron trasladadas al Laboratorio de Química Ambiental del Centro Nacional de Medio Ambiente de la Universidad de Chile (CENMA) para los análisis.

Tabla 1.

DATOS MEDICION METALES EN AGUA CUENCA DEL MAIPO Y ALTO MAIPO								
Muestra Nº	Contiene	Lugar	Localiz	GPS	GPS	a.s.n.m.	Fecha	Hora
CMA-259	Agua	Alto Volcán C Morado	Ventana 1 afloramiento	19 H 0405478	6259753	2397	215 11 24	12:40
CMA-260	Agua	Alto Volcán C Morado	Ventana 1 charco laguna	19 H 0405605	6259567	2378	215 11 24	12:56
CMA-261	Agua	Los Maitenes C Colorado	Canal Aucayes	19 H 0382562	6288455	1194	215 11 24	18:39
CMA-262	Agua llave	Los Maitens C Colorado	Ctr Recreacional Carabin	19 H 0382380	6288492	1193	215 11 24	19:39
CMA-263	Agua pozo	El Manzano	Comunidad Lomas del M	19 H 0371069	6283099	926	215 11 24	20:27

La concentración de metales totales en la muestra de agua se cuantificó por lectura directa de la muestra acidificada en un espectrómetro de plasma inductivamente acoplado (ICP) con detector óptico de emisión, el cual fue calibrado con los estándares apropiados, según protocolo estandarizado, validado y acreditado en base al procedimiento 3120 del Manual de Métodos Estándares para Análisis de Aguas y Aguas Residuales (APHA, AWWA, WEF, 2012. Ed 22). Se aplicaron controles de calidad analítica consistentes en análisis de muestras blanco, análisis de muestras en duplicado y análisis de muestras fortificadas. Todos los controles de calidad cumplieron los requisitos establecidos para el aseguramiento de la calidad de los resultados, correspondientes al procedimiento 3120 del Manual de Métodos Estándares para Análisis de Aguas y Aguas Residuales (APHA, AWWA, WEF, 2012. Ed 22)..

Las concentraciones de metales en las soluciones resultantes de los protocolos anteriormente descritos fueron cuantificadas mediante espectrometría de plasma inductivamente acoplado (ICP) con detector óptico, según protocolo USEPA 6010 (United States Environmental Protection Agency, 2007). Se aplicaron controles de calidad analítica consistentes en análisis de muestras blanco, análisis de muestras en duplicado y análisis de muestras fortificadas. Todos los controles de calidad cumplieron los requisitos establecidos para el aseguramiento de la calidad de los resultados, correspondientes al procedimiento 3120 del Manual de Métodos Estándares para Análisis de Aguas y Aguas Residuales (APHA, AWWA, WEF, 2012. Ed 22).

3. RESULTADOS:

La Tabla 2 muestra las concentraciones de los diversos metales y metaloides totales en las muestras estudiadas.

Tabla 2.

RESULTADOS MEDICION DE METALES EN AGUAS CUENCA DEL MAIPO Y ALTO MAIPO																
METALES TOTALES		Muestras tomadas el 24 de noviembre de 2015										Niveles bajos de Cr, Se, Ag, Be, B, Sb y Hg				
Muestra Nº	Contiene	Lugar	Localiz	Totales As mg/L	Totales Cd mg/L	Totales Zn mg/L	Totales Cu mg/L	Totales Ni mg/L	Totales Pb mg/L	Totales Al mg/L	Totales Mn mg/L	Totales V mg/L	Totales Ba mg/L	Totales Co mg/L	Totales Mo mg/L	Totales Fe mg/L
CMA-259	Agua	Alto Volcán	Ventana 1 afloramiento	0,0045	0,002	0,07	0,025	<0,032	0,008	13,22	0,29	0,054	0,045	0,008	0,012	18,01
CMA-260	Agua	Alto Volcán	Ventana 1 charco la	0,0105	0,003	0,1	0,037	<0,032	0,027	13,57	0,25	0,043	0,048	0,006	0,003	16,31
CMA-261	Agua	Los Maitenes	Canal Aucayes	0,0037	0,001	0,03	<0,005	<0,032	<0,008	7,987	0,34	0,02	0,056	0,003	<0,001	8,702
CMA-262	Agua llave	Los Maitenes	Ctr Recreacional Ca	0,0026	<0,001	0,04	0,006	0,092	<0,008	1,637	0,03	0,003	0,017	<0,001	<0,001	0,926
CMA-263	Agua pozol	El Manzano	Comunidad Lomas	0,0028	<0,001	0,13	0,027	<0,032	<0,008	0,084	<0,001	0,003	0,018	<0,001	<0,001	<0,100
Límite de detección				0,0005	0,001	0,009	0,005	0,032	0,008	0,026	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,1
Límite de cuantificación				0,0018	0,004	0,03	0,017	0,107	0,0267	0,087	0,002	0,004	0,002	0,002	0,002	0,333
Mayor que NCh 409				0,01	0,01	3	2	n.a.	0,05		0,1					0,3
Mayor que recomendación OMS					0,003			0,07	0,01						0,3	
Mayor que NCh1333				0,1	0,01	0,2	0,2	0,2	5		0,2				0,75	5
Color más pálido = en el límite de la norma																

Se observa que el contenido de hierro en agua del afloramiento y de una laguna pequeña (“charco” en el presente informe) el hierro excede en un 5903% y en un 5337% la norma NCh409 y triplica lo autorizado para riego en la norma chilena NCh1333. El molibdeno en el afloramiento el agua excede en 20% la norma de agua para riego NCh1333. Los niveles de manganeso exceden en 189% y en 145% la norma NCh409 para manganeso, y también exceden la norma de agua de riego. En el “charco” o laguna, el arsénico excede en un 5% la norma NCh409, y excede en 170% la recomendación OMS para plomo en agua potable, y está en el límite máximo de lo admisible según recomendación de la OMS para cadmio.

En el Canal Aucayes, el hierro excede en un 2800% y el manganeso excede en un 240% la norma NCh409 de agua potable. Es necesario recordar que según los pobladores de Maitenes, el agua del estero Aucayes, antiguamente era usado como potable y para riego. Algunos días (o semanas) antes de la toma de muestras, los pobladores informaron que hubo un posible accidente o un vertido de material proveniente de la construcción de un túnel, al estero Aucayes. Hubo una demora importante en que a los habitantes no se les informó nada o se dijo que debían hervir el agua, procedimiento que no elimina los elementos tóxicos del agua. Recién el día que se tomaron las muestras se les comenzó a dispensar agua desde camiones aljibes. Esta demora puede afectar en forma grave la salud de personas vulnerables (embarazadas, niños pequeños)

El agua potable obtenido del recinto de Carabineros es de calidad menos deficiente, pero la norma NCh409 es sobrepasada tres veces (en un 207%) lo cual es muy grave para la salud, y la norma para níquel sobrepasa la recomendación de la OMS para agua potable en un 31%. Esto significa que los filtros y/o otras precauciones tomadas no han sido suficientes o que las fuentes de obtención de dicha agua ya fueron alcanzadas por las napas contaminadas.

El agua potable obtenido de pozo en la Comunidad Lomas del Manzano no demostró exceso de metales totales que sobrepasen las normas chilenas o las recomendaciones de la OMS. Se sugiere repetir toma de muestras en 6 y 12 meses más para verificar que las napas contaminadas no hayan alcanzado las napas que nutren dicho pozo.

La Tabla 3 muestra las concentraciones de los diversos metales y metaloides solubles en las muestras estudiadas.

Tabla 3.

RESULTADOS MEDICION DE METALES SOLUBLES EN AGUAS CUENCA DEL MAIPO Y ALTO MAIPO															
METALES SOLUBLES				Muestras tomadas el 24 de noviembre de 2015							Niveles bajos de Ni, Se, Be, B, Sb, Hg				
Muestra N°	Contiene	Lugar	Localiz	Solubles Cd mg/L	Solubles Zn mg/L	Solubles Cr mg/L	Solubles Cu mg/L	Solubles Pb mg/L	Solubles Al mg/L	Solubles Mn mg/L	Solubles V mg/L	Solubles Ba mg/L	Solubles Co mg/L	Solubles Mo mg/L	Solubles Fe mg/L
CMA-259	Agua	Alto Volcán	Ventana 1 afloramiento	0,001	0,03	0,015	0,02	0,012	4,935	0,24	0,028	0,033	0,005	0,009	18,01
CMA-260	Agua	Alto Volcán	Ventana 1 charco la	0,001	0,059	0,008	0,03	0,02	3,299	0,24	0,009	0,027	0,004	0,002	16,31
CMA-261	Agua	Los Maitenes	Canal Aucayes	<0,001	0,018	<0,006	0,01	0,013	3,671	0,31	0,005	0,042	0,002	0,003	8,702
CMA-262	Agua llave	Los Maitenes	Ctr Recreacional Ca	<0,001	0,015	<0,006	0,03	<0,008	0,791	0,07	0,001	0,013	<0,001	0,002	0,926
CMA-263	Agua pozal	El Manzano	Comunidad Lomas	<0,001	0,102	<0,006	0	<0,008	0,015	<0,001	0,004	0,018	<0,001	<0,001	<0,100
Límite de detección				0,001	0,009	0,006	0,005	0,008	0,026	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	0,1
Límite de cuantificación				0,004	0,03	0,019	0,017	0,0267	0,087	0,002	0,004	0,002	0,002	0,002	0,333

Los resultados son bastante similares a los que se encuentran en metales totales.

4. CONCLUSIONES:

Los resultados demuestran presencia de altas concentraciones de elementos tóxicos en el agua cercano a las faenas de excavación de túneles del Proyecto Alto Maipo. Por el momento constituyen un serio riesgo para actividades recreativas o para las personas que habitan en la zona de influencia, y se debe considerar el riesgo que las napas contaminadas continúen propagándose hacia zonas más bajas del Cajón, contaminando fuentes de agua potable y productos hortofrutícolas de la zona.

La presencia de altas concentraciones de estos minerales, que no existían con anterioridad (ver estudio de la Superintendencia de Aguas realizado antes de entregar la licitación a Aguas Andinas).

Para aquellos elementos que están en concentraciones sobre la norma pero no tan altas, se puede proyectar un aumento continuo de sus concentraciones en los próximos años, considerando que la lixiviación de algunos elementos como As, Pb y Ni es relativamente lenta, pero continua a menos que todos los escombros rocosos y roca molida se dispongan en un lugar seguro y sellado para evitar el paso de lixiviados a las napas, y que haya un sistema de extracción de los lixiviados y que asegure la ausencia de agua en el lugar donde se dispongan.

5. EFECTOS EN SALUD DE LA EXPOSICIÓN A ALGUNOS METALES O METALOIDES DERIVADOS DE LA ACTIVIDAD MINERA

A. GENERALIDADES SOBRE EFECTOS EN SALUD, MECANISMOS DE EXPOSICIÓN, TIPOS DE EFECTOS Y MECANISMOS INVOLUCRADOS

- a. **La exposición a los diversos contaminantes** provenientes de los tranques de relaves (en su período de funcionamiento y después de la etapa de cierre), o eventualmente de otras actividades mineras, **puede ser:**

- EXPOSICIÓN AGUDA
- EXPOSICIÓN CRÓNICA
- EXPOSICIÓN PRE-, PERINATAL O INFANTIL TEMPRANA
- EXPOSICIÓN EMBRIONARIA O INICIO PERIODO FETAL

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, y la exposición prenatal o perinatal puede ser indirecta, a través de la madre que has estado expuesto a elementos que se acumulan en su organismo y que pasan 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.

b. Los efectos de dicha exposición pueden ser:

-EFECTOS INMEDIATOS O TEMPRANOS

-EFECTOS PROGRESIVOS

-EFECTOS DIFERIDOS:

- Mutaciones
- Cáncer
- Malformaciones fetales
- Imprinting (deprogramación celular)

Los efectos causados por una exposición a un contaminante tóxico pueden ser inmediatos o tempranos, es decir, ocurrir minutos, horas o hasta algunos días después de la exposición, o bien pueden ser progresivos o acumulativos y mostrar los efectos clínicos después de numerosas exposiciones agudas, o bien, los más relevantes, pueden producirse en forma diferida en el tiempo, a veces muchos años después de la exposición al contaminante, o aún, manifestarse en las próximas generaciones.

c. Efectos inmediatos o tempranos de exposición a un contaminante tóxico.

Como un ejemplo de efectos tempranos de la exposición a contaminantes ambientales el material particulado respirable proveniente de tranques de relaves mineros después de su etapa de cierre, son el incremento de enfermedades respiratorias y de muertes por enfermedades cardiovasculares y broncopulmonares, 1 a 3 días después de la exposición, tal como se ha demostrado para grandes urbes en las cuales aumenta la mortalidad por exposición a material particulado constituido por sulfatos.

Los efectos tempranos esperados causados principalmente por material particulado respirable (PM10 y PM2,5), independientemente de si su origen es contaminación urbana, industrial o minera, pueden ser:

- aumento de consultas hospitalarias por problemas broncopulmonares agudos:
 - crisis respiratorias obstructivas.
 - enfermedades infecciosas respiratorias bajas (IRA bajas).
 - infartos del miocardio y otros accidentes cardiovasculares incluyendo cerebrales. Los infartos, muchas veces mortales se producen por la contracción de las arterias de mediano calibre – coronarias y cerebrales – por el material particulado PM2,5 conformado por sulfatos, que pasa directamente desde los alvéolos pulmonares al torrente circulatorio (Brook et al., *Circulation* **105**: 1534-1536, 2002).
- aumento de mortalidad, demostrada para Santiago por Ostro y colaboradores (Ostro et al., *J Exposure Anal Environ Epidemiol* **6**: 97-114, 1966), evidenciando que la mortalidad los tres días siguientes a cada episodio empieza a aumentar desde la base de no efecto con $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (índice ICAP para PM10 33,3) a razón de un 1% por cada aumento de material particulado de $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$, de tal manera con índice ICAP 100 ($150 \mu\text{g}/\text{m}^3$), 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 personas en forma adicional. De la misma manera con índice ICAP 500, que define límite entre preemergencia y emergencia ($330 \mu\text{g}/\text{m}^3$), la mortalidad aumenta en un 28%, lo que se traduce en 14 muertes evitables. Esta información permite establecer una crítica

a las normas primarias de calidad de aire en Chile, en especial referidas a material particulado respirable (Tchernitchin AN, *Cuad Méd Soc Chile* **49**: 275-277, 2009; Tchernitchin AN, *Cuad Méd Soc Chile* **51**: 24-28, 2011).

d. Efectos progresivos.

Son efectos causados por múltiples exposiciones o por una exposición crónica, en que cada exposición o instante de la exposición va produciendo algún daño en la salud, que se va sumando al daño anterior, y que no se manifiesta hasta que la suma de los daños individuales sea importante, momento en el cual se manifiestan síntomas y signos de la enfermedad. Un ejemplo es la inhalación de fibras de silicio, cada una de las cuales va provocando la formación de unas pocas fibras de colágeno en el pulmón. Mientras sean pocas, no afectan la respiración, pero cuando son numerosas, después de años de exposición, estas comienzan progresivamente dificultar la mecánica respiratoria (pulmón más rígido) y el intercambio de gases (existencia de material fibroso entre el alvéolo pulmonar y el vaso sanguíneo que lo rodea) dificultando el intercambio de gases (oxígeno) y provocando anoxia y daño progresivo en otros órganos.

e. Efectos diferidos (en el tiempo). Mutaciones.

Mutagenicidad. Se refiere a la modificación, en algunas células del organismo, del material genético por efecto de la exposición a compuestos mutagénicos. Las mutaciones que ocurren en células somáticas afectan a las células hijas, y desaparecen con la muerte del portador de estas células por lo cual no se heredan a las futuras generaciones. El único riesgo que puede ocurrir es que ocurra una mutación que favorezca la transformación de la célula en una célula cancerosa, la que sí provoca una enfermedad grave y frecuente mortal en el individuo portador. Las mutaciones que ocurren en células de la línea germinal, es decir, células precursoras de oocitos o de espermatozoides, afectan el material genético heredable, su gravedad para la especie humana es consecuencia de la persistencia, a través de las generaciones, de las patologías hereditarias generadas por este mecanismo, y que son solamente eliminadas por selección natural cuando la mutación causa una dificultad a la sobrevivencia o reproducción del individuo portador. Existe información de alteraciones cromosómicas causadas por arsénico, por níquel, por cromo (cromo-6) y probablemente por vanadio.

f. Efectos diferidos (en el tiempo). Malformaciones fetales.

Teratogenicidad. Se refiere a la inducción de 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 M y cols. , *Scand J Work Environ Health* **16**: 239-246, 1990). Es ampliamente reconocido que el arsénico es un teratógeno potente.

g. Efectos diferidos (en el tiempo). Cáncer.

Carcinogenicidad. Se refiere a la promoción del desarrollo de diversos tipos de cáncer por efecto de exposición a compuestos denominados carcinógenos. Cada carcinógeno 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 MI, Corey G, *Cuad Méd Soc Chile* **36** (4): 39-51, 1995). Un número importante de compuestos orgánicos persistentes han sido descritos como carcinógenos en animales y muchos de ellos han sido catalogados como probables carcinógenos en humanos; para otros se ha comprobado su carcinogenicidad en el ser humano.

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, pero también de la vejiga

urinaria; el asbesto determina el desarrollo de cáncer broncopulmonar pero también del mesotelioma (cáncer de la pleura y de otras membranas serosas como pericardio y peritoneo) (Tabla 9).

De tal manera, si en alguna región o en alguna comuna existe un aumento significativo de la mortalidad por cáncer pulmonar, pero además de cáncer de la vejiga, es posible sospechar fundamentadamente que el agente causal de ambos es arsénico (II Región de Antofagasta, por ejemplo); si en alguna comuna existe alta mortalidad por cáncer pulmonar y mesotelioma, el agente causal de ambos sería asbesto; si sólo hay alta mortalidad por cáncer broncopulmonar y no por otros tipos de cáncer, hay que buscar otros agentes causales (Figura 1, *vide infra*).

TABLA 9. ALGUNOS AGENTES CARCINÓGENOS Y CÁNCER GENERADO POR EXPOSICIÓN A ÉSTOS.

<u>AGENTE</u>	<u>TIPO DE CÁNCER</u>
• Arsénico	• Pulmón br., piel, vejiga urinaria, hígado
• Asbesto	• Pulmón broncogénico, mesotelioma
• Benceno	• Leucemia mieloide
• Betanaftilamina	• Vejiga urinaria
• Cadmio	• Próstata, pulmón
• Cromo	• Cavidad nasal, senos nasales, pulmón, laringe
• Humo cigarrillos	• Pulmón broncogénico
• Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos (Benzopireno...)	• Pulmón broncogénico
• Níquel	• Senos nasales, pulmón broncogénico
• Nitritos	• Pulmón broncogénico, estómago
• Uranio	• Pulmón broncogénico
• Cloruro de vinilo	• Angiosarcoma hepático

El principal agente carcinógeno proveniente de relaves mineros y/o de otras actividades mineras, en la zona bajo estudio, es el arsénico. No obstante el hierro también tiene algunas propiedades carcinógenas.

La Figura 1 (ver más abajo) muestra el ejemplo clásico de la mortalidad por cánceres broncopulmonar y de vejiga urinaria por arsénico. La exposición crónica a dicho elemento, en el aire o en el agua de ciudades y poblados de la Región de Antofagasta, ha incrementado el riesgo de cáncer broncopulmonar, de la vejiga, riñón, vías urinarias, piel e hígado. Se demostró que la tasa de mortalidad por cáncer broncopulmonar por 100.000 habitantes al año era 17,8 en el área de salud de Arica; 36,1 en Antofagasta; 17,2 en Valparaíso; 11,9 en Santiago Norte; 20,6 en Santiago Central; 21,3 en Santiago Oriente; 11,7 en Santiago Sur; 6,4 en Ñuble; 8,6 en Valdivia. La tasa de mortalidad por cáncer vesical era 2,6 en el área de salud de Valparaíso, 3,7 en Santiago Oriente, 4,2 en Arica, 10,6 en Antofagasta y bajo 2 en las demás áreas de salud arriba mencionadas (Rivara MI, Corey G, *Cuad Méd Soc Chile* **36 (4)**: 39-51, 1995).

El cadmio, níquel y vanadio son metales carcinógenos. En el ser humano, el cadmio favorecer el desarrollo del cáncer de próstata y del pulmón, el níquel causa cáncer broncopulmonar y de senos nasales; y produce sensibilización alérgica. El vanadio altera además numerosos procesos bioquímicos en el organismo, lo cual origina numerosas enfermedades.

h. Efectos diferidos (en el tiempo). Imprinting epigenético o deprogramación celular.

Imprinting epigenético, deprogramación celular o alteración de la diferenciación y de la programación celular. Se refiere al efecto irreversible que causan numerosos compuestos 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, que pueden detectarse en períodos más tardíos de la vida.

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 a moléculas de acción hormonal sintetizadas en el laboratorio, 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 G, Nagy SU, *Experientia* **32**: 651–652, 1976; Csaba G, *Biol Rev Cambridge Phil Soc* **55**: 47–63, 1980; Dobozy O, Csaba G, Hetényi G, Shahin M, *Acta Physiol Hung* **66**: 169–175, 1985; Csaba G, Inczeffi-Gonda A, Dobozy O, *Acta Physiol Hung* **67**: 207–212, 1986.). Esto sería causa del desarrollo de diversas enfermedades más tarde en la vida.

El primer efecto descrito en humanos se refiere al desarrollo en mujeres jóvenes de una nueva clase de cáncer del aparato genital femenino, el adenocarcinoma cérvico-vaginal de células claras, causado por el tratamiento de sus madres durante su embarazo con el estrógeno sintético dietilestilbestrol (Herbst AL, *Cancer* **48**: 484–488, 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 (Tchernitchin AN, Tchernitchin N, *Med Sci Res* **20**: 391–397, 1992). Hemos propuesto que no solamente la exposición perinatal a hormonas, sino que también a otros compuestos químicos, como contaminantes ambientales, fármacos, compuestos presentes en algunos alimentos, etc., genera alteraciones irreversibles en la diferenciación normal de diversos tipos celulares del organismo (Tchernitchin AN, Tchernitchin N, *Med Sci Res* **20**: 391–397, 1992). Estas se manifiestan como modificaciones cualitativas y cuantitativas en receptores hormonales y en enzimas de estos tipos celulares, y cambios morfológicos, bioquímicos y funcionales de estas células. Éstos determinan, muchos años después, alteraciones neuroconductuales y de la personalidad, y/o una mayor tendencia para el desarrollo de enfermedades como cáncer, infertilidad, lupus eritematoso, artritis reumatoide, inmunodepresión, entre otras; esta última causa una mayor frecuencia de enfermedades infecciosas respiratorias agudas (Tchernitchin AN, Tchernitchin N, *Med Sci Res* **20**: 391–397, 1992; Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C, Soto J, *Acta Biol Hung* **50**: 425–440, 1999).

De acuerdo a nuestra hipótesis (Tchernitchin AN, Tchernitchin N, *Med Sci Res* **20**: 391–397, 1992; Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C, Soto J, *Acta Biol Hung* **50**: 425–440, 1999; Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, *Acta Hort* **501**: 19–29, 1999; Tchernitchin AN, *Ann Rev Biomed Sci* **7**: 68–126, 2005; Tchernitchin AN, Mena MA, *Cuad Méd Soc Chile* **46**: 176–194, 2006; Tchernitchin AN, Bustamante R, Gaete L, *Cuad Méd Soc* **49**: 254–265, 2009; Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Báez A, *ISRN Obstet Gynecol* **2011**: Article ID 329692, 8 p, 2011, doi:10.5402/2011/329692), 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, principalmente a contaminantes ambientales. Entre ellos, metales pesados (plomo, arsénico, cadmio, mercurio, etc., *vide infra*), diversos compuestos orgánicos persistentes, plaguicidas, ozono, compuestos con actividad hormonal, y algunos compuestos que se encuentran en ciertos alimentos.

Para una revisión bibliográfica sobre imprinting, y los contaminantes ambientales originados en embalses de relaves y en otras actividades relacionadas con la minería, ver los siguientes trabajos:

- Tchernitchin AN, Tchernitchin N. *Med Sci Res* **20**: 391–397, 1992
- Tchernitchin AN et al. *Acta Biol Hung* **50**: 425–440, 1999
- Tchernitchin AN. *Ann Rev Biomed Sci* **7**: 68–126, 2005
- Tchernitchin AN et al. *ISRN Obstet Gynecol* **2011**: Article ID 329692, 8 p, 2011
- Tchernitchin AN et al., In: *Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications*. iConcept Press, Hong Kong (2013) pp 217–258
- Tchernitchin AN, Gaete L. *Biol and Med (Aligarh)* **7** (3) 1000236, 4p, 2015.

B. MÉTODOS DE ESTUDIO PARA DETERMINAR LA TOXICIDAD DE DIVERSOS AGENTES QUÍMICOS, INCLUYENDO CONTAMINANTES PRODUCTOS DE LA MINERÍA

El estudio de la toxicidad de diversos agentes que puedan afectar la salud de las personas expuestas, se estudia normalmente en animales de experimentación, y más tarde se corrobora (cuando esto es posible) en estudios epidemiológicos en el ser humano, aún cuando existen reducidos estudios en los que se aplican dosis pequeñas a voluntarios humanos para determinar parámetros como la distribución, metabolismo y excreción de los elementos o compuestos químicos investigados.

En animales de experimentación se investigan efectos agudos, crónicos y diferidos de exposición aguda, crónica, perinatal, y embrionaria o fetal precoz, siguiendo el siguiente esquema:

MÉTODOS PARA LOS ESTUDIOS DE TOXICIDAD:

- Organismo entero

- Muerte del organismo
- Mutaciones
- Cáncer
- Malformaciones fetales

- Cada uno de los órganos o sistemas:

- Alteraciones de su estructura macroscópica
- Alteraciones de su estructura microscópica y ultraestructura
- Alteraciones bioquímicas
- Alteraciones de sus funciones
- Alteraciones de su regulación (por hormonas)
- Alteraciones de sus respuestas a la homeostasis

En primer lugar se estudia en animales de experimentación cuál es la dosis que produce la muerte del organismo, cuál dosis produce la muerte en el 50% de los individuos (Dosis Letal 50 ó DL_{50} , y a cuál dosis máxima ésta no ocurre. Se considera no letal un décimo de la dosis máxima en que no ocurrieron muertes, y extrapolando para el ser humano por las posibles diferencias de resistencia entre animales de experimentación y seres humanos, se considera un décimo de la anterior.

Investigación del potencial efecto mutagénico. Se estudia si ocurren mutaciones (ejemplo, en bacterias que son sensibles a determinados antibióticos, exponiéndolos al agente mutágeno, en qué dosis se detectan en cultivos algún número de mutantes resistentes al antibiótico).

Investigación de potencial efecto carcinógeno. Se investiga si animales expuestos a posibles agentes carcinógenos desarrollan tumores cancerosos.

Investigación de potencial efecto teratógeno. Se investiga en hembras preñadas, y se buscan alteraciones del desarrollo fetal detectables en las crías en edad postnatal.

A continuación, para cada uno de los órganos o sistemas de los organismos vivos (aparato genital masculino y femenino, sistema nervioso central, hígado, bazo, etc.; deben investigarse todos los órganos y sistemas) se investiga si se detectan alteraciones de la estructura macroscópica de éstos, luego si existen alteraciones de la estructura microscópica de cada uno de los tejidos y tipos celulares de ellos; por ejemplo, el tetracloruro de carbono puede producir daño exclusivamente al hígado. Luego, es necesario investigar para cada uno de los órganos y de sus tejidos si ocurren alteraciones bioquímicas en ellos y si se alteran algunas de sus funciones, bajo el efecto del potencial tóxico en estudio. Finalmente, es necesario estudiar si se altera la acción de las

diversas hormonas que regulan el funcionamiento de cada uno de los componentes descritos más arriba, en condiciones normales, y en condiciones de exigencia para verificar que no se alteren las respuestas homeostáticas a situaciones extremas.

Es necesario mencionar, en estudios de posibles efectos tóxicos que alteran la acción de una hormona, el estradiol (hormona femenina) en el útero, antiguamente se investigaba si el agente afectaba una sola de las respuestas a la hormona, y si ésta no era alterada, se consideraba al agente inocuo para esa función. Sin embargo, en nuestro Laboratorio de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile se descubrió que existían más de un tipo de receptor para el estradiol (Tchernitchin A, *Steroids* 10: 661-668, 1967; Tchernitchin A, *J Steroid Biochem* 4: 277-282, 1973; Tchernitchin A, Roorijck J, Tchernitchin X, Vandenhende J, Galand P, *Nature* 248: 142-143, 1974; Tchernitchin A, *J Steroid Biochem* 11: 417-424, 1979; Tchernitchin AN. *J Steroid Biochem* 19: 95-100, 1983; Tchernitchin AN, Mena MA, Soto J, Unda C, *Med Sci Res* 17: 5-10, 1989). En concordancia con esto, se demostró que un tóxico podría inhibir una respuesta en un tipo celular pero estimularla en otro tipo celular (explicable por diferencias entre los receptores de un tipo celular a otro) (Grunert G, Porcia M, Tchernitchin AN, *J Endocrinol* 110: 103-114, 1986; Bustos S, Denegri JC, Díaz F, Tchernitchin AN, *Bull Environ Contam Toxicol* 41: 496-501, 1988; Bustos S, Soto J, Tchernitchin AN, *Environ Toxicol Water Qual* 11: 265-271, 1996; Tchernitchin NN, Villagra A, Tchernitchin AN, *Environ. Toxicol Water Qual* 13: 43-53, 1998; Tchernitchin NN, Clavero A, Mena MA, Unda C, Villagra R, Cumsille M, Tchernitchin AN, *Environ Toxicol* 18: 268-277, 2003; Tchernitchin AN y cols, *Rev Chil Pediatr* 79: 373-380, 2008; Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Báez A, *ISRN Obstet Gynecol* 2011: Article ID 329692, 8 p, 2011, doi:10.5402/2011/329692). En consecuencia era necesario estudiar el efecto de de cada tóxico en cada tipo celular por separado para verificar posible toxicidad. Esto ha permitido en nuestro Laboratorio la descripción de efectos tóxicos de diversos contaminantes que antes habían sido considerados inocuos para el órgano en estudio.

Tomando en consideración lo anterior, numerosos estudios han encontrado diversos efectos en salud y en la función de los diversos órganos de agentes contaminantes; existían efectos en la salud mental y personalidad de personas, existían efectos sobre diversos órganos y existían efectos adversos sobre la acción de diversas hormonas que regulan las funciones de los órganos, y esos efectos podían inducir cambios neuroconductuales, o de fertilidad, o inducir abortos, a manera de ejemplo. También se ha visto que los efectos de exposición aguda o crónica no son idénticos a los efectos de la exposición prenatal a algunos tóxicos. Incluso, en el caso de la toxicología del plomo, comparando los efectos de la exposición crónica al metal con la exposición prenatal a éste, que algunos efectos eran similares y otros eran antagónicos (Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Báez A, *ISRN Obstet Gynecol* 2011: Article ID 329692, 8 p, 2011, doi:10.5402/2011/329692).

C. EFECTOS ADVERSOS EN SALUD DE LA EXPOSICIÓN A MANGANESO

El manganeso es un metal pesado que causa graves efectos adversos en salud por exposición crónica: causa diversas alteraciones, entre las cuales se encuentra el parkinsonismo por manganeso, acompañada por deterioro intelectual, diversas psicosis, demencia y parálisis espástica (a diferencia del Síndrome de Parkinson clásico que no presentan estas alteraciones). Causa, entre otras alteraciones, infertilidad, disfunción eréctil. La exposición prenatal a manganeso causa daño neurológico irreversible y puede causar diversas malformaciones fetales.

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 CW, *Ann N Y Acad Sci* **1012**: 209-223, 2004). En este último es frecuente un comienzo con episodios siquiátricas 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 ^{99m}Tc-TRODAT (Huang CC, Weng YH, Lu CS, Chu NS, Yen TC, *J Neurol* **250**: 1335-1339, 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
- 2. Lesiones nerviosas (exposiciones desde semanas a 10-20 años (trabajadores de ferromanganeso)
- Tres fases en el desarrollo del manganismo crónico:
 - a) Estadio infraclínico con síntomas vagos (fatiga, cambio de humor)
 - b) Enfermedad inicial, trastornos psicomotores, disartria (alteración de la función de las articulaciones), trastornos de la marcha y sialorrea (hipersalivación)
 - c) 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 maniacodepresiva

Evolución del manganismo crónico:

- Los síntomas nerviosos del manganismo crónico no remiten
- Todo lo que se puede esperar es que se detenga la evolución al separar al individuo de la exposición
- Puede seguir agravándose, a pesar de la eliminación de la exposición del tóxico

Exposición prenatal o neonatal a manganeso por efecto del imprinting:

Existen muy pocos estudios sobre los efectos de exposición perinatal a manganeso por el mecanismo del imprinting, todos ellos realizados en animales de experimentación, en los que se encontraron la exposición

del tóxico secuelas irreversibles y detectadas durante la edad adulta de animales expuestos prenatalmente, en las concentraciones de dopamina en el striatum, y se ha demostrado una tendencia al déficit neurocognitivo, en forma similar a lo que se ha demostrado en la especie humana por exposición prenatal a otros metales pesados, por el mecanismo del imprinting (Tran et al., *Neurotoxicology* 23: 645-652, 2002). Considerando un comportamiento equivalente a los de otros metales pesados, es muy posible que ocurran otros efectos mediados por el mecanismo del imprinting epigenético (Tchernitchin AN et al. Adulthood prenatally programmed diseases – Health relevance and methods of study. En: *Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications*. iConcept Press, Hong Kong, 2013, pp 217–258).

D. EFECTOS ADVERSOS EN SALUD DE LA EXPOSICIÓN A HIERRO

El hierro es un elemento fundamental para la vida del ser humano. Un adulto sano tiene de 3 a 5 g de Fe en su organismo, 75% como hemoglobina y mioglobina en estado Fe⁺⁺ y 25% como Fe⁺⁺⁺ en la ferritina, hemosiderina, citocromos y cofactores enzimáticos.

El Fe libre es tóxico. El exceso de Fe libre cataliza reacciones redox, provocando la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres. El organismo se defiende de ello, manteniéndolo unido a proteínas de transporte (transferrina) o de depósito (ferritina). El hierro a aumenta la concentración de radicales libres y causa daño a la salud por este mecanismo. Aún cuando los seres humanos son los únicos capaces de regular la absorción normal de Fe desde la mucosa intestinal y favorecer su eliminación en exceso, el hierro es potencialmente tóxico en todas sus formas y por todas las rutas de exposición. Al lado de sus aspectos esenciales, el exceso de hierro y sus compuestos son origen de patologías diversas. Este exceso activa la reducción férrica en la membrana mitocondrial interna: debido a este efecto se detiene inmediatamente la cadena de los citocromos y se paraliza la producción de ATP en aerobiosis. Como resultado hay un importante déficit en la producción de energía, acidosis metabólica por acumulación de lactato y de citrato, aumento de glicogenolisis y utilización de reservas hepáticas de glucógeno; la peroxidación lipídica está aumentada en microsomas pulmonares lo que conlleva a un aumento de la actividad de la citocromo oxidasa y a una disminución de las actividades de la anilina hidroxilasa y tirosina amino-transferasa. Estos mecanismos pueden ser extrapolados a los efectos tóxicos cardiovasculares, neurológicos y gastrointestinales (Baruthio F, *Toxicologie des éléments trace Essentiels*, en: *Les oligoéléments en médecine et biologie*, Paris, Lavoisier-Ter Doc, 1991). Se ha demostrado además la teratogenicidad del hierro en animales de experimentación (anoftalmia e hidrocefalia) y un aumento de microsarcomas después de la aplicación intramuscular del compuesto (Córdoba D, *Toxicología*, Editorial El Manual Moderno, Bogotá, Colombia, 2001); además se ha observado que los mineros con exposición aérea que desarrollan cáncer pulmonar con mayor frecuencia que sujetos no expuestos (Córdoba D, *Toxicología*, Editorial El Manual Moderno, Bogotá, Colombia, 2001).

E. EFECTOS ADVERSOS EN SALUD DE EXPOSICIÓN A ARSÉNICO

Exposición crónica a arsénico. Es bien conocido que la exposición crónica a arsénico es causante de desarrollo de cáncer broncopulmonar (pulmonar), de vejiga urinaria, renal y vías urinarias, hepático y de piel (excepto melanomas) (IARC, *Agents Classified by the IARC Monographs Volumes 1–101*, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans); Chakraborty J, *J Environ Sci Health A* 39: 559–575, 2004). La exposición crónica a arsénico además aumenta la incidencia y la mortalidad por infartos al miocardio, incluyendo personas jóvenes que normalmente no son afectados por esa patología, y se ha descrito en algunos países incremento de personas afectadas con el síndrome de Raynaud y con gangrena de falanges o de las extremidades.

1. Cáncer.

- La exposición crónica a arsénico es responsable del aumento de mortalidad por los siguientes cánceres: cáncer broncopulmonar, de la vejiga, del riñón y vías urinarias, de la piel (excepto melanomas) y hepático (Rivara & Corey, *Cuad Méd Soc Chile* 36 (4): 39, 1995; Hopenhayn-

Rich et al., Int J Epidemiol 27, 561, 1998; Steinmaus et al., Cancer Invest 18, 174, 2000; Chakraborty J, J Environ Sci Health A 39, 559, 2004; Mostafa et al., Occup Environ Med 65: 765-768, 2008; IARC, Agents Classified by the IARC Monographs Volumes 1–101, Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010 (Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans)), que se producen después de 20-30 o más años de iniciada la exposición al tóxico. Cuando se detecta en alguna zona aumento de mortalidad por cáncer broncopulmonar y de la vejiga, se puede suponer que ambos aumentos se deben a presencia de arsénico en dicha zona. La Figura 1 muestra las mortalidades por 100.000 habitantes/año en algunas zonas de salud seleccionadas en donde se ve el aumento de dichas mortalidades principalmente en la Región de Salud de Antofagasta, y aumentos de mortalidad de algo menor cuantía por estos cánceres en la Región de Arica, Valparaíso y Santiago Oriente, en comparación con regiones del sur de Chile en donde la mortalidades por cáncer broncopulmonar y por cáncer de la vejiga son bastante más bajas.

- La falta de carcinogenicidad en numerosos animales de laboratorio parece deberse a la ausencia en ellos de la enzima metiladora de arsénico. Incluso se ha propuesto que la refractariedad para desarrollar algunos de los cánceres causados por arsénico en poblaciones originarias que han permanecido miles de años en zonas de alto contenido de arsénico puede deberse a que ellos no poseen la enzima metiladora; esto puede haberse producido por selección natural durante varios miles de años en que aquellos que la poseían (como la mayoría de los individuos de la especie humana) han muerto o no han podido reproducirse debido a la exposición crónica a arsénico.

AREA DE SALUD	CÁNCER - TASA DE MORTALIDAD x 100.000 HABITANTES		
	Broncopulmonar	Vesical	Renal
Arica	17,8	4,2	1,4
Iquique	14,6	1,7	2,3
Antofagasta	36,2	10,6	6,6
Atacama	19,2	1,0	6,4
Coquimbo	10,3	2,0	2,0
Valparaíso	17,2	2,6	2,3
San Felipe	9,9	2,0	0,6
Santiago Norte	11,9	1,9	1,4
Santiago Occidente	9,0	0,7	1,4
Santiago Central	20,6	1,8	4,2
Santiago Oriente	21,3	3,7	4,4
Santiago Sur	11,7	1,4	2,4
B.O'Higgins	8,2	1,3	1,9
Ñuble	6,4	1,4	1,2
Concepción	6,0	0,8	1,6
Araucanía	6,7	0,8	2,3
Valdivia	8,6	0,8	3,3
PAÍS	11,8	1,7	2,6

Figura 1. Tasa de mortalidad (por 100.000 habitantes/año) por cáncer broncopulmonar, vesical y renal, en algunas Zonas de Salud de Chile, entre 1950 y 1993 (Rivara MI & Corey G, Cuad Méd Soc Chile 36 (4): 39, 1995).

2. Aumento de mortalidad por:

- Enfermedades cardiovasculares (Navas-Acien et al., Am J Epidemiol 162, 1037, 2005).
- Enfermedades cerebrovasculares (Navas-Acien et al., Am J Epidemiol 162, 1037, 2005).

3. Aumento de morbilidad (Tchernitchin AN et al., Rev Chil Nutr 19: 149, 1991) por:

- Enfermedades cardiovasculares diversas.
- Infarto al miocardio en personas jóvenes
- Anormalidades electromiográficas musculares
- Síndrome de Raynaud, gangrena en las extremidades y otras lesiones vasculares periféricas (Tseng W-P, Angiology 40, 547, 1989)
- Polineuropatía periférica (Heyman A et al., New Engl J Med 254, 401, 1956)

- Alteraciones neuropsicológicas (Hindmarsh JT et al., J Anal Toxicol.1, 270, 1977)
- Cambios patológicos hepáticos, que puede llegar aún a cirrosis hepática
- Efectos inmunológicos (hipersensibilidad inmunológica, reacciones alérgicas especialmente en la piel)
- Hiperkeratosis cutánea u otras alteraciones de la piel
- Manchas oscuras y blancas en la piel, algunas de las cuales son lesiones precancerosas, pero por ser cánceres poco invasivos y fáciles de detectar en sus inicios, presentan un riesgo relativamente menor.

Exposición prenatal o perinatal a arsénico. La exposición prenatal o perinatal a arsénico, causa en la especie humana, por el mecanismo del imprinting o deprogramación celular, alteraciones irreversibles en el aparato respiratorio, y un aumento de mortalidad por bronquiectasias y por EPOC en adultos jóvenes (Smith et al., *Environ Health Perspect* **114**: 1293-1296, 2006)

1. Alteraciones irreversibles en el aparato respiratorio.

- Se ha demostrado, en Antofagasta, que en aquellas personas que nacieron entre 1958 y 1970 (cuando los niveles de arsénico en agua potable eran cercanos a 0,9 mg/L) tienen una altísima mortalidad por EPOC y por bronquiectasias entre los 30 y 49 años de edad. La mortalidad por bronquiectasias estaba aumentada en alrededor de 46,2 veces (comparada con el resto de Chile, $p < 0,001$), y aquella causada por EPOC en alrededor de 8 veces (Smith et al., *Environ Health Perspect* **114**: 1293-1296, 2006). Este aumento de mortalidad fue notablemente menor ocurrió (en el mismo rango de edad, $p = 0,02$) en aquellos que nacieron antes de 1958 (expuestos prenatalmente o perinatalmente a niveles de arsénico de alrededor de 0,1 mg/L), pero que durante su edad infantil o juvenil fueron expuestos a altos niveles de arsénico cercanos a 0,9 mg/L. En este grupo la mortalidad por bronquiectasias estaba aumentado en sólo 12 veces, y para la EPOC en menos de 3 veces, lo cual puede ser interpretado por el efecto de la exposición prenatal o perinatal a arsénico a 0,1 mg/L en agua potable, en comparación al resto del país. La Figura 2 muestra las concentraciones de arsénico en agua potable en Antofagasta durante los períodos de tiempo mencionados, y la Figura 3 muestra las mortalidades por bronquiectasias, EPOC y otras enfermedades en ambos grupos de personas y en el resto del país. Considerando la extrema sensibilidad de los diversos agentes de imprinting en causar el efecto por exposición prenatal o perinatal y el paso del arsénico a través de la placenta, partiendo el aumento de mortalidad por bronquiectasias en 12 veces con 0,10 mg/L, **se puede proyectar que exposiciones prenatales leves de mujeres durante los últimos meses del embarazo determinen algún aumento de mortalidad por bronquiectasias durante la edad adulta.** Considerando la vida media del arsénico en el ser humano adulto en alrededor de una semana y que el período de tiempo de la ventana de susceptibilidad para generar imprinting es muy breve, **una exposición prenatal de una o dos semanas a arsénico puede fácilmente causar ese efecto diferido más tarde en la vida.**
- No obstante lo anterior, la exposición prenatal o perinatal a arsénico no modificó las tasas de mortalidad por cáncer pulmonar, mostrando que el imprinting por exposición prenatal a arsénico no influye en el desarrollo de esta enfermedad.

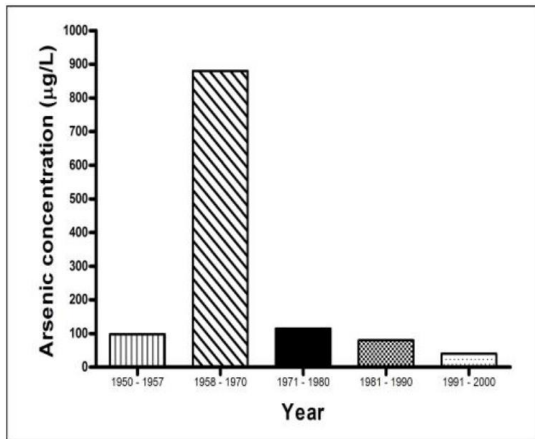


Figura 2. Concentraciones de arsénico en agua potable en Antofagasta/Mejillones por año calendario. La planta de tratamiento para abatir arsénico se instaló en 1971 (modificado de Smith et al., *Environ Health Perspect* 114: 1293-1296, 2006, en Tchernitchin AN et al. In: *Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications*. iConcept Press, Hong Kong, 2013, pp 217–258).

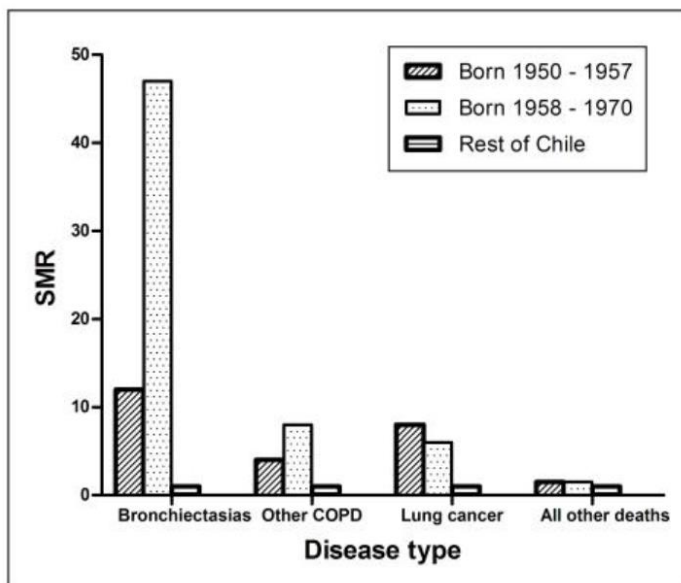


Figura 3. Razones de mortalidad estándar (SMR) para Antofagasta/Mejillones para individuos entre 30 y 49 años de edad, para enfermedades obstructivas pulmonares crónicas: bronquiectasias y EPOC (COPD) (modificado de Smith et al., *Environ Health Perspect* 114: 1293-1296, 2006, en Tchernitchin AN et al. In: *Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications*. iConcept Press, Hong Kong, 2013, pp 217–258).

2. Inmunosupresión: aumento de morbilidad por enfermedades infecciosas

- En un estudio realizado en Bangladesh, se demostró que la exposición a arsénico durante la gestación estaba asociado a un aumento de enfermedades infecciosas durante la edad infantil, especialmente infecciones respiratorias bajas y diarrea (Rahman et al., *Environ Health Perspect*, 119, 719, 2011). Se ha considerado que estas enfermedades eran causadas por inmunosupresión en personas prenatalmente expuestas (Ahmed et al., *Environ Health Perspect* 119, 258–264, 2011). La exposición a arsénico suprimía la respuesta celular formadora de inmunoglobulinas IgM y IgG, disminuía la expresión de mRNA de interleukina 2, inhibía la proliferación de células T y actividad macrófaga, e inhibía respuestas de hipersensibilidad de contacto. La asociación entre ingesta de arsénico durante el embarazo reducía las células T (CD3⁺) de la placenta y alteraba las citocinas del cordón umbilical. También se ha descrito una relación entre exposición prenatal a

arsénico y una reducción del tamaño del timo más tarde en la vida. Esta inmunosupresión puede contribuir a explicar la mayor mortalidad por bronquiectasias y otras enfermedades pulmonares más tarde en la vida, y otras alteraciones pulmonares como asma bronquial, sibilancias y otras comorbilidades.

3. Alteraciones del metabolismo lipídico y enfermedades cardiovasculares

- La exposición prenatal a arsénico causa, en animales de experimentación, un aumento del efecto relajador vascular inducido por acetilcolina, y otras alteraciones cardiovasculares que se desarrollan más tarde en la vida. Se ha sugerido por Srivastava et al. (Reprod Toxicol 23, 449, 2007) que favorece el desarrollo de la aterosclerosis sin una dieta hiperlipidémica y sugiere que el arsénico prenatal puede ser aterogénico en la especie humana.

4. Deficiencias neurocognitivas.

- La exposición prenatal a arsénico causa una disminución del coeficiente intelectual en niñas, pero no en varones, y 100 µg/L de arsénico en orina estaban asociados con una disminución del coeficiente intelectual de 1 a 3 puntos (Hamadani et al., Int J Epidemiol 40, 1593, 2011).

Exposición a arsénico por mujeres durante los primeros 4 meses del embarazo.

- Aumento de abortos espontáneos o de reabsorciones fetales (Nordström S et al., Hereditas 88, 51, 1978)
- Malformaciones fetales (Nordström S et al., Hereditas 90, 297, 1979)
 - de los riñones
 - del sistema nervioso

Otros efectos adversos.

- Mutaciones (causa daño cromosómico) (U.S. EPA. Health assessment document for inorganic arsenic. Final report. U.S. Environmental Protection Agency Publication Number EPA-600/8-83-021F, U.S. Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, NC, 1984). Existe abundante información relacionada con alteraciones cromosómicas causadas por arsénico (Oppenheim JJ & Fishbein WN, Cancer Res 25, 980, 1965).

F. EFECTOS ADVERSOS EN SALUD DE LA EXPOSICIÓN A PLOMO

El plomo es un elemento de alta toxicidad, cuya exposición provoca un serio deterioro de la salud de las personas afectadas. Considerando que el plomo se acumula en el organismo a lo largo de la vida, principalmente en los huesos, y desde allí es obtenido por el organismo cuando aumentan las necesidades de calcio (el organismo no distingue entre calcio y plomo), y que el mayor daño, que es irreversible y ocurre a muy bajas concentraciones de plomo, ocurre durante el período prenatal y en niños de pocos años de edad, queda claro que es de mucha importancia realizar esfuerzos para evitar o disminuir al mínimo las exposiciones a plomo de mujeres embarazadas y durante el período infantil de la vida. Igualmente es importante evitar la exposición de mujeres durante la edad fértil, puesto que el plomo que se acumula en los huesos es liberado durante el embarazo y lactancia e ingresa al organismo fetal o infantil por vía transplacentaria o a través de la leche materna.

El efecto sobre la salud de la exposición a plomo en seres humanos puede ser reversible en personas jóvenes o adultas, si las dosis no son muy altas. Puede producir disminución de las capacidades cognitivas, inteligencia, agresividad o a dosis más altas un deterioro intelectual importante. Puede producir, a dosis bajas, hipoacusia e hipertensión. 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. La infertilidad se produce con mucha frecuencia en contaminación ocupacional con plomo. La infertilidad por plomo es tan conocida, que el historiador Gilfillan (J Occup Med 7: 53-60, 1965) propuso que la infertilidad y los efectos neuroconductuales del por exposición a plomo procedente de vinos almacenados en vasijas

de plomo o en agua potable de la red construida con cañerías de plomo causaron los efectos que determinaron la decadencia y término del Imperio Romano. Igualmente, es posible suponer que una exposición masiva a cantidades pequeñas de plomo puede causar daños muy severos a nuestra sociedad. En consecuencia, es de extrema importancia preocuparse de disminuir los niveles de plomo en el medio ambiente, en beneficio de la salud y calidad de vida de las futuras generaciones en nuestro país.

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. Los efectos irreversibles causados por exposición a bajas dosis son principalmente en el aparato reproductor y el sistema nervioso central.

La exposición prenatal o infantil a plomo determina los siguientes cambios por el mecanismo del imprinting epigenético, que persisten de por vida:

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. Los efectos irreversibles causados por exposición a bajas dosis son principalmente en el aparato reproductor y el sistema nervioso central.

En animales de experimentación, alteraciones del aprendizaje (Massaro et al., *Neurobehav Toxicol Teratol* **8**: 109-113, 1986), alteraciones de receptores de estrógeno en el útero (Wiebe y Barr, *J Toxicol Environ Health* **24**: 451-460, 1988), alteraciones de receptores de gonadotrofinas en el ovario (Wiebe et al., *J Toxicol Environ Health* **24**: 461-476, 1988), alteraciones en las respuestas a los estrógenos en el útero (Tchernitchin et al., enviado para su publicación), infertilidad (Schroeder et al., *Arch Environ Health* **23**: 102-106, 1971), aumento de afinidad receptores δ -opiáceos cerebrales (McDowell et al., *Br J Pharmacol* **94**: 933-937, 1988), que ha sido relacionado con la alteración del efecto antinociceptivo opioide inducido por stress (Jackson y Kitchen, *Br J Pharmacol* **97**: 1338-1342, 1989). Entre los efectos reproductivos, estudios realizados en Chile han demostrado que la exposición aguda (Tchernitchin NN, Villagra A, Tchernitchin AN. Antiestrogenic activity of lead. *Environ Toxicol Water Qual* **13**: 43-53, 1998), crónica (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) y prenatal (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.) a plomo afecta la acción de los estrógenos en el útero, siendo una explicación a la infertilidad por exposición a plomo que ocurre en diversas especies animales y también en humanos.

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., *Neurotoxicol Teratol* **11**: 85-93, 1989; Needleman et al., *New Engl J Med* **322**: 83-88, 1990), trastornos conductuales tales como hiperactividad, agresividad y conductas delictivas (Needleman et al. *J Amer Med Assn* **275**: 363-369, 1996), infertilidad (Needleman y Landrigan, *Ann Rev Public Health* **2**: 277-298, 1981), y abortos espontáneos. En cuanto al efecto de la exposición perinatal a plomo en conductas delictivas, Needleman et al. (*J Amer Med Assn* **275**: 363-369, 1996) demostró en adultos jóvenes de un College norteamericano 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, medidos por su opacidad a los rayos X. Basado en el aumento de afinidad receptores δ -opiáceos cerebrales descrito en animales de laboratorio (McDowell et al., *Br J Pharmacol* **94**: 933-937, 1988), 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 estimulantes y opiáceas; la proposición de Tchernitchin (*Med Sci Res* **20**: 391-397, 1992) fue confirmada en animales de experimentación por Kitchen y Kelly (*Neurotoxicology* **14**: 125-129, 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 opiácea con naloxona (antídoto opiácea).

Se ha demostrado la existencia de una relación entre el uso de plomo (plomo de pinturas habitacionales más plomo de los combustibles automotrices) con niveles de plomo en suelo (de ciudades, de establecimientos educacionales), con plomo en sangre (Nevin, R., *Environ Res* **104**: 315-336, 2007), con déficit de aprendizaje y necesidad de educación especial (Tarr et al., 2009; <http://www.edweek.org/media/detroitlead/pdf> ; accessed 19 jul 2011) y conductas delictivas de diverso tipo (Needleman HL, Riess JA, Tobin MJ, Biesecker GE, Greenhouse JB. *J. Am Med Assn* 275: 363–369, 1996; Nevin, R., *Environ Res* **83**: 1-22, 2000; Nevin, R., *Environ Res* **104**: 315-336, 2007). Mayores detalles y gráficos con resultados de dichos estudios pueden ser encontrados en la revisión de Tchernitchin et al. (En: Protein Purification and Analysis I. Methods and Applications. iConcept Press, Hong Kong, 2013, pp 217–258).

Basado en el aumento de afinidad receptores δ -opiáceos cerebrales descrito en animales de laboratorio (McDowell et al., *Br J Pharmacol* **94**: 933-937, 1988), 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 estimulantes y opiáceas; la proposición de Tchernitchin (*Med Sci Res* **20**: 391-397, 1992) fue confirmada en animales de experimentación por Kitchen y Kelly (*Neurotoxicology* **14**: 125-129, 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 opiácea con naloxona (antídoto opiácea). Esta relación entre exposición prenatal o perinatal a plomo y adicción a drogas de abuso opiáceas y estimulantes más tarde en la vida ha sido corroborada en posteriores estudios con animales de laboratorio (para revisión, ver: Tchernitchin AN, Gaete L, Bustamante R, Sorokin YA. Adulthood prenatally programmed diseases – Health relevance and meth-ods of study. In: Protein Purification and An-alysis I. Methods and Applications. iConcept Press, Hong Kong, 2013, pp 217-258; Tchernitchin AN, Gaete L. Prenatal exposures to environmental agents or drugs promote the development of diseases later in life. *Biol and Med (Aligarh)* 7 (3) 1000236, 2015 4p).

La contaminación con plomo y sus efectos sobre población en Chile ha sido revisada en forma extensa (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).

G. EFECTOS ADVERSOS EN SALUD DE LA EXPOSICIÓN A NÍQUEL

Los efectos de la exposición a níquel por vía respiratoria son bien conocidos, por lo cual su presencia en polvos liberados del tranque en estado de abandono pueden afectar la salud de los habitantes de la zona. El níquel es un reconocido carcinógeno humano por la OMS y su exposición induce el desarrollo de cáncer pulmonar y cáncer nasal (Sorahan T y col, *Occupational and Environmental Medicine* **62**: 80–85, 2005; Samet JM y cols, *Clinical Cancer Research*. **15**: 5626–5645, 2009; Luo J y cols, *J Environ Public Health* **2011**: 463701, 2011; Grimsrud TK, *Scand J Work Environ Health*. 2012 Jan 18. pii: 3274. doi: 10.5271/sjweh.3274. [Epub ahead of print]).

El níquel además es un potente alérgeno que causa dermatitis, eccema y asma bronquial, y es causa de sinusitis y anosmia (pérdida del olfato).

Dr. Andrei N. Tchernitchin (Andrés Tchernitchin Varlamov, C.I. 4.852.907-0)
Presidente, Departamento de Medio Ambiente del Colegio Médico de Chile
Profesor Titular, Facultad de Medicina, Universidad de Chile
atcherni@gmail.com
2 2978 6222 (of) (9) 9999 1494 (celular)