MaCM170314a5doc Sólidos agua Coronel informe v04 170526a

**INFORME SÓLIDOS Y AGUAS CORONEL – MUESTRAS del 14 de marzo de 2017**

Dr. Andrei N. Tchernitchin (Andrés Tchernitchin Varlamov)

Presidente, Departamento de Medio Ambiente, Colegio Médico de Chile

Fecha informe: 26 de mayo de 2017

1. ANTECEDENTES:

Considerando la información previa de contenido de metales en muestras obtenidas previamente en las chimenaas de Bocamina y de la presencia de metales pesados en sangre y/o orina de niños alumnos de establecimientos educacionales de Coronel, se procedió a investigar la presencia de elementos tóxicos (arsénico, metales pesados y otros metaloides) en material particulado que ha sedimentado en techos (o entretechos) de varios lugares de Coronel, incluyendo escuelas, composición de suelo superficial, y composición de sólidos provenientes de lavados de camiones que transportan ceniza a su vertedero, y contenido de los mismos elementos en agua de estero y de efluentes del proceso industrial.

1. **MATERIAL Y MÉTODOS:**

El día 14 de marzo 2017 se ha procedido a la obtención de muestras de agua, y de sólidos en los sitios de muestreo. Los sitios de toma de muestra fueron georeferenciados (Tablas 1A y 1B), consignándose además fecha y hora de toma de muestra. A cada 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. La muestra de sedimento se depositó en bolsa plástica debidamente sellada para asegurar su identificación e inviolabilidad. Todas las muestras fueron trasladadas al Laboratorio de Química Ambiental del Centro Nacional de Medio Ambiente de la Universidad de Chile (CENMA) para los análisis.

**Tabla 1A.**

**Tabla 1B.**

Una porción de las muestras sólidas (material particulado sedimentado, material tomado de la superficie de suelo bajo estudio (desde la superficie hasta aproximadamente 1 cm de profundidad), y de sólidos provenientes de lavado de camiones de transporte de cenizas, fueron sometidas a secado y luego al siguiente protocolo de análisis del contenido total de metales y metaloides que consiste en la digestión con HNO3/HF asistida por microondas de las muestras sólidas, según protocolo USEPA 3052 (United States Environmental Protection Action, 1996).

**La concentración de metales totales en las muestras de agua acidificadas y la muestra digerida de sedimento 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). Además, para arsénico, selenio y mercurio las concentraciones se determinaron por espectrometría de absorción atómica en muestras líquidas basadas en USEPA, method 3114 B absorción atómica, y las de mercurio por espectrofotometría de absorción atómica con vapor frío (CENMA: Código Interno ILQAL-0018).

1. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES:**

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

**Tabla 2.**

La Tabla 2 muestran que el material particulado sedimentado obtenido de los entretechos de establecimientos educacionales y viviendas cercanas a la Central Termoeléctrica Bocamina contiene muy altas concentraciones de arsénico, cadmio, zinc, cromo, plomo, cobre y manganeso, superando las normas de diversos países para suelos urbanos, y muy altas concentraciones de níquel, aluminio, vanadio y hierro, elementos no normados para suelo en esos países. Este material obviamente proviene del MPS, MP10 y MP2,5 del aire urbano de Coronel. Considerando que los niveles de MP2,5, MP10 y MPS en niveles que habitualmente superan las normas de MP10 y MP2,5 suelen superar en forma importante las normas chilenas, se puede deducir que estos elementos en altas concentraciones aceden al organismo humano por vía inhalatoria. El MP2,5 in halado, después de ingresar a los alvéolos, entrega sus componentes directamente al torrente circulatorio. El EM10 y el MPS queda retenido en los bronquios o en las vías respiratorias altas, desde donde, es deglutido, accede al estómago, en donde sus componentes son disueltos parcialmente por el HCl gástrico y luego acceden al torrente circulatorio. De esta manera, estos elementos altamente tóxicos, y sus altas concentraciones, son los causantes de los efectos adversos en salud.

Concentraciones similares de estos mismos elementos demostrada en material obtenido de lavado de camiones transportadores de ceniza de la Central Termoeléctrica Bocamina sugiere que todos ellos son provenientes de dicha Termoeléctrica. Concentraciones ligeramente menores se encuentran en tierra superficial sugiriendo su dilución con las tierras locales, aún cuando también presentan niveles altos de contaminación.

Llama mucho la atención las altísimas concentraciones de elementos tóxicos en los entretechos de las Escuelas Rosa Medel Aguilera y 667 de Playas Negras, lo que señala el gravísimo daño a la salud de los niños de dichas escuelas, en especial de aquellos de menor edad (ver más abajo, efectos en salud), aún la composición entre ambas presenta algunas diferencias, que pueden deberse al efecto de otras fuentes fijas de contaminación en el lugar. La exposición a temprana edad a agentes tóxicos causa daño irreversible que se manifiesta más tarde en la vida como una mayor predisposición para desarrollar diversas enfermedades orgánicas y cambios neuroconductuales (ver más adelante), cuyo tratamiento en algunas ocasiones es de muy alto costo, y para otras patologías no existe tratamiento. En consecuencia, es imprescindible considerar la descontaminación de la ciudad y proceder a las acciones administrativas y/o judiciales que puedan detener o al menos reducir en forma importante aquellas actividades causantes de la contaminación de la Ciudad de Coronel.

1. **PRINCIPALES CONTAMINANTES EMITIDOS POR CENTRALES TERMOELÈCTRICAS Y POR TERMOELÉCTRICA BOCAMINA**

Los principales contaminantes emitidos por centrales termoeléctricas que afectan la salud humana, varían dependiendo de los combustibles que utilicen. Estos combustibles pueden ser carbón, petróleo o combustibles alternativos (petcoke, neumáticos, desechos farmacéuticos y/o hospitalarios). El uso de cada uno de éstos combustibles determina principalmente la emisión de los siguientes contaminantes:

1. Petróleo:
2. Material particulado MP10 y MP2,5
3. Monóxido de carbono
4. Dióxido de azufre (y sus derivados hidratados, vapores de ácido sulfúrico)
5. Hidrocarburos policíclicos aromáticos más benzo(a)pireno
6. Pueden haber pequeñas cantidades de dioxinas, furanos y policlorobifenilos, dependiendo de la cantidad de cloro existente.
7. Carbón mineral:
8. Material particulado MP10 y MP2,5 (en mayor cantidad que en el caso anterior)
9. Monóxido de carbono
10. Dióxido de azufre (y sus derivados hidratados, vapores de ácido sulfúrico) (en mayor cantidad que en el caso anterior)
11. Hidrocarburos policíclicos aromáticos más benzo(a)pireno (en mayor cantidad que en el caso anterior)
12. Pueden haber pequeñas cantidades de dioxinas, furanos y policlorobifenilos, dependiendo de la cantidad de cloro existente.
13. Petcoke y otros combustibles alternativos:
14. Material particulado MP10 y MP2,5 (en mayor cantidad que en el caso anterior)
15. Monóxido de carbono
16. Dióxido de azufre (y sus derivados hidratados, vapores de ácido sulfúrico) (en mayor cantidad que en el caso anterior)
17. Hidrocarburos policíclicos aromáticos más benzo(a)pireno (en bastante mayor cantidad que en el caso anterior)
18. Dioxinas. furanos y policlorobifenilos, en bastante mayor cantidad quer con los combustibles alternativos.
19. Metales pesados (especialmente vanadio, plomo, níquel, también otros metales, dependiendo de los combustibles que se utilicen.
20. Otros elementos, que se han detectado en las cenizas de Bocamina y en los entrechos de zonas aledañas: arsénico, cadmio, zinc, cromo, cobre y manganeso
21. CASO ESPECIAL DEL ASBESTO por desmantelamiento de éste en forma irresponsable.
22. **GENERALIDADES SOBRE EFECTOS EN SALUD, MECANISMOS DE EXPOSICIÓN, EFECTOS Y MECANISMOS INVOLUCRADOS**

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

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)

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 que 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.

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 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 diferidos en el tiempo, a veces muchos años después de la exposición al agente, o aún, manifestarse en las próximas generaciones.

1. **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, quién 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 et al., 1989; Mena et al., 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.
2. **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).
3. **Mutaciones**
	* Se refiere a la modificación, en algunas células del organismo, del material genético por efecto de la exposición a compuestos mutagénicos. Si ocurren el 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.
4. **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 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.
5. **EFECTOS ADVERSOS EN SALUD POR EXPOSICIÓN A AGENTES PROVENIENTES DE TERMOELÉCTRICA BOCAMINA.**
6. **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 asintomáticamente 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 al miocardio circulatorio (Brook et al., 2002). El material MP10 por su diámetro no alcanza los alvéolos, es devuelto por el batido ciliar de losepitelios 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 los3 días siguientes al episodio) por enfermedades cardiovasculares y broncopulmonares a partir de 50 µg/m3 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/m3 N sobre 50 µg/m3 N. de tal manera con índice ICAP 100 (150 μg/m3), 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/m3), 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 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 influenciado 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.

1. **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 que es un contaminante secundario porque se origina de la entrega á la molécula de oxígeno (O2) uno de los átomos de oxígeno del dióxido de nitrógeno, para formar ozono (O3), el cual también principalmente afecta al aparato respiratorio.

1. **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 que nacieron de madres expuestas a casi 900 μg/L de agua potable, pero sólo 12 veces a los que nacieron de madres expuestas a alrededor de 100 μg/L, aunque los infantes han 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).

1. **Plomo**

En seres humanos se 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 plubemia (Tchernitchin et al., 2005), e incluso niveles bajos de plumbemia causan retardo de los reflejos motores causa-dos 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.

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 δ-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.

1. **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 et al., 2005; Samet JM et al., 2009; Luo J et al., 2011; Grimsrud, 2012).

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

1. **Vanadio**

El vanadio es carcinógeno (Rondini et al., 2010), pero su efecto nocivo principal es sobre el aparato respiratorio (Rondini et al., 2010), en donde causa desde tos y broncoespasmo similar al asma alérgico, disminución de la función pulmonar con patrón obstructivo, hasta llegar a la insuficiencia respiratoria. Causa alteración de la mayoría de las vías metabólicas en diversos órganos y tejidos, facilitando el desarrollo de diversas enfermedades. Causa sensibilización dérmica, y su concentración en el aire ambiental está relacionada con bronquitis, carcinoma broncopulmonar y un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares. Causa daño endotelial y trombosis, lo cual está relacionado con el aumento de morbilidad y mortalidad por enfermedades cardiovasculares causadas por exposición a vanadio (Montiel-Dávalos et al., 2012). Causa además inmunotoxicidad (Cohen et al., 2007; Pinon-Zarate et al., 2008). En cuanto a daño neurológico, en donde se ha descrito hipomielinización (Todorich et al., 2011), causa efectos neurotóxicos en neuronas dopaminérgicas, sugiriendo que el vanadio puede causar degeneración dopaminérgica de la sustantia nigra, sugiriendo un mecanismo para la conocida asociación entre contaminación ambiental con vanadio y el aumento de morbilidad de la enfermedad de Parkinson (Afeseh Ngwa et al., 2009). En trabajadores expuestos a vanadio causa alteraciones neuroconductuales, del estado anímico y peor rendimiento ocupacional (Zhou et al., 2007). Produce alteraciones en las células del hipocampo, explicando el deterioro de la memoria que ocurre por exposición a vanadio (Avila-Costa et al., 2006).

Entre los procesos metabólicos alterados, es necesario mencionar inhibición de macrófagos pulmonares que están involucrados en los mecanismos de defensa, irritación de la mucosa respiratoria con injuria vascular (Montiel-Dávalos et al., 2012), edema perivascular y pequeñas hemorragias (Montiel-Dávalos et al., 2012), hiperplasia de los neumocitos de tipo II, vasoconstricción en diversos órganos, especialmente bazo. Causa daño testicular e inhibición de la espermatogénesis (Chandra et al., 2010), y causa microabortos al aumentar la mortalidad embrionaria periimplantacional. Depleta el glutatión por lo cuan inhibe los procesos antioxidativos (Mukhtiar et al., 2012). Es genotóxico (Volpe et al., 2011), lo cual incluye alteraciones cromosómicas (Rodríguez-Mercado et al., 2011), causa daño hepático y renal (Liu et al., 2012; Cano-Gutiérrez et al., 2012)

La exposición prenatal a vanadio además aumenta mortalidad embrionaria periimplantacional o causa microabortos. Causa, además de su toxicidad materna, numerosas alteraciones en el desarrollo fetal, especialmente en hígado, riñones, útero y placenta (Shrivastava et al., 2012). Causa hipomielinización y daño neurológico (Todorich et al., 2011)

1. **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 hipercalciuria 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 miometrial 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).

1. **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.

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 sobrevida de animales prenatalmente expuestos (Beyrouty & 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 continuan 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).

1. **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 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 siquiátricas). 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 Sindrome 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 99mTc-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)

Las tres fases en el desarrollo del manganismo crónico son:

* 1. Estadio infraclínico con síntomas vagos (fatiga, cambio de humor)
	2. Enfermedad inicial, trastornos psicomotores, disartria (alteración de la función de las artículaciones), trastornos de la marcha y sialorrea (hipersalivación)
	3. 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 hipertonía; 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 líbido), o por el

 contrario incremento a veces incontrolable del apetito sexual; disminución de la fertilidad

– Psicosis maniacodepresiva

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 et al., 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 encontraró que la exposición prenatal al tóxico causa secuelas irreversibles que han sido detectadas durante la edad adulta, que se refieren a alteraciones de las cocentraciones de dopamina en el striatum, y se ha demostrado una tendencia al déficit neurocognitivo (Tran 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.

1. **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 & Inczefi-Gonda, 1984, 1996).

1. **Dioxinas, furanos, policlorobifenilos y otros compuestos orgánicos clorados o bromados**

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. Además del efecto carcinógeno, se ha demostrado que la exposición prenatal o perinatal a dioxinas deja diversas secuelas irreversibles por el mecanismo del imprinting epigenetico (ver más abajo).

1. **Efectos en salud que no involucran el mecanismo del imprinting:**

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-hidrocarbono (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).

1. **Efectos mediados por imprinting 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 expuestos 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, 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 BIBLIOGRÁFICAS**

Afeseh Ngwa H, Kanthasamy A, Anantharam V, Song C, Witte T, Houk R, Kanthasamy AG. Vanadium induces dopaminergic neurotoxicity via protein kinase Cdelta dependent oxidative signaling mechanisms: relevance to etiopathogenesis of Parkinson's disease. Toxicol Appl Pharmacol 240: 273-285, 2009.

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, 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.

Avila-Costa MR, Fortoul TI, Niño-Cabrera G, Colín-Barenque L, Bizarro-Nevares P, Gutiérrez-Valdez AL, Ordóñez-Librado JL, Rodríguez-Lara V, Mussali-Galante P, Díaz-Bech P, Anaya-Martínez V. Hippocampal cell alterations induced by the inhalation of vanadium pentoxide (V(2)O(5)) promote memory deterioration. Neurotoxicology 27: 1007-1012, 2006.

Baccarelli A, Pesatori AC, Masten SA, Patterson DGJr, 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.

Bunger 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.

Cano-Gutiérrez G, Acevedo-Nava S, Santamaría A, Altamirano-Lozano M, Cano-Rodríguez MC, Fortoul TI. Hepatic megalocytosis due to vanadium inhalation: participation of oxidative stress. Toxicol Ind Health 28: 353-360, 2012.

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.

Chanda S, Dasgupta UB, Guhamazumder D, Gupta M, Chaudhuri U, Lahiri S, Das S, Ghosh N, Chatterjee D. DNA hypermethylation of promoter of gene p53 and p16 in arsenic-exposed people with and without malignancy. Toxicol Sci 89: 431–437, 2010.

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.

Cohen MD, Sisco M, Prophete C, Chen LC, Zelikoff JT, Ghio AJ, Stonehuerner JD, Smee JJ, Holder AA, Crans DC. Pulmonary immunotoxic potentials of metals are governed by select physicochemical properties: vanadium agents. J Immunotoxicol 4: 49-60, 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 tocadmium on the small blood vessels in the rat uter-us:a light microscopic study. Ecotoxicol Environ Saf1987; 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, Inczefi-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, Inczefi-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, Inczefi-Gonda A. Effect of neonatal allylestrenol treatment and adult benzpyrene 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, Salaices 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 reproductivefunction 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.

Graziano JH, Slavkovic V, Factor-Litvak P, Popovac D, Ahmedi X, Mehmeti A. Depressed serum erythropoietin in pregnant women with elevated blood lead. Arch Environ Health 46: 347-350, 1991.

Grimsrud TK, Scand J Work Environ Health. 2012 Jan 18. pii: 3274. doi: 10.5271/sjweh.3274. [Epub ahead of print]

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.

Lasley SM, Greenland RD, Minnema DJ, Michaelson IA. Altered central monoamine response to D-amphetamine in rats chronically exposed to inorganic lead. Neurochem Res 10: 933-944, 1985.

Leijs 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.

Liu J, Cui H, Liu X, Peng X, Deng J, Zuo Z, Cui W, Deng Y, Wang K (2012) Dietary high vanadium causes oxidative damage-induced renal and hepatic toxicity in broilers. Biol Trace Elem Res 145: 189-200, 2012

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-tetrachlorodibenzop-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 δ- but not μ-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.

Montiel-Dávalos A, Gonzalez-Villava A, Rodriguez-Lara V, Montaño LF, Fortoul TI, López-Marure R. Vanadium pentoxide induces activation and death of endothelial cells. J Appl Toxicol 32: 26-33, 2012.

Mukhtiar M, Khan MF, Jan SU, Khan H, Ullah N, Asim-ur-Rehman. Evaluation of the interaction of vanadium with glutathione in human blood components. Pak J Pharm Sci 25: 549-553, 2012.

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 selfadministration 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 Frecuencies 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, et al. 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, Mufti 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.

Papić I, Milardović A, Vlašić-Cicvarić I, Špiric 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

Pinon-Zarate G, Rodriguez-Lara V, Rojas-Lemus M, Martinez-Pedraza M, Gonzalez-Villalva A, Mussali-Galante P, Fortoul TI, Barquet A, Masso F, Montano LF. Vanadium pentoxide inhalation provokes germinal center hyperplasia and suppressed humoral immune responses. J Immunotoxicol 5: 115-222, 2008.

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 undestanding 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.

Rodríguez-Mercado JJ, Mateos-Nava RA, Altamirano-Lozano MA. DNA damage induction in human cells exposed to vanadium oxides in vitro. Toxicol In Vitro 25: 1996-2002, 2011.

Rondini EA, Walters DM, Bauer AK (2010) Vanadium pentoxide induces pulmonary inflammation and tumor promotion in a strain-dependent manner. Part Fibre Toxicol 7: 9. doi: 10.1186/1743-8977-7-9, 2010.

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.

Sahmoun AE, Case LD, Jackson SA, Schwartz GG. Cadmium and prostate cancer: a critical epidemiologicanalysis. Cancer Invest 23: 256-263, 2005.

Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, eet al. Lung cancer in never smokers: clinical epidemiology and environmental risk factors. Clin Cancer Res 15: 5626-5645, 2009.

Shrivastava S, Jadon A, Shukla S, Mathur R (2012) Reversal of vanadium-induced toxicity by combination therapy of tiferron and α-tocopherol in rat during pregnancy and their fetuses. Therapie 67: 173-182, 2012.

Sipowicz M, Kostrzewska A, Laudanski T, Akerlund M. Effects of cadmium on myometrial activity of thenonpregnant human. Interactions with calcium andoxytocin. 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.

Sorahan T, Williams SP. Mortality of workers at a nickel carbonyl refinery, 1958-2000. Occup Environ Med 62: 80-85, 2005.

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, 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, 2011a; doi:10.5402/2011/329692.

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 Weerdt 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.

Todorich B, Olopade JO, Surguladze N, Zhang X, Neely E, Connor JR. The mechanism of vanadium-mediated developmental hypomyelination is related to destruction of oligodendrocyte progenitors through a relationship with ferritin and iron. Neurotox Res 19: 361-373, 2011.

Tran TT, Chowanadisai 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.

Volpe AR, Cesare P, Aimola P, Boscolo M, Valle G, Carmignani M. Zinc opposes genotoxicity of cadmium and vanadium but not of lead. J Biol Regul Homeost Agents 25: 589-601, 2011.

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 dibenzo-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 methylmercury 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 α-synuclein and tau hyperphosphorylation-mediated autophagy and apoptosis in lead-induced learning and memory injury. Int J Biol Sci 8: 935-944, 2012

Zhou DL, Feng CY, Lan YJ, Wang ZM, Huang S, Wang MZ, Zhu T. [Paired-control study on the effect of vanadium on neurobehavioral functions]. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 38: 468-470 (artículo en chino), 2007.