



UNIVERSIDAD DE CHILE – FACULTAD DE CIENCIAS – ESCUELA DE CIENCIAS
AMBIENTALES Y BIOTECNOLOGÍA

**“HUELLAS DIGITALES DE CONTAMINACIÓN EN
CIUDADES DE CHILE UTILIZANDO CAPTADORES
PASIVOS PERSONALES: EXPLORANDO
PARTE DEL EXPOSOMA”**

Seminario de Título entregado a la Universidad de Chile en cumplimiento parcial de los
requisitos para optar al Título de:

Químico Ambiental

Ignacio Arturo Funes Miranda

Director de Seminario de Título: Dr. Carlos A. Manzano

Junio 2023
Santiago – Chile



INFORME DE APROBACIÓN SEMINARIO DE TÍTULO

Se informa a la Escuela de Pregrado de la Facultad de Ciencias, de la Universidad de Chile que el Seminario de Título, presentado por el candidato:

Ignacio Arturo Funes Miranda

**“HUELLAS DIGITALES DE CONTAMINACIÓN EN CIUDADES DE CHILE
UTILIZANDO CAPTADORES PASIVOS PERSONALES: EXPLORANDO
PARTE DEL EXPOSOMA”**

Ha sido aprobado por la Comisión de Evaluación, en cumplimiento parcial de los requisitos para optar al Título de Químico Ambiental

Director Seminario de Título:

Dr. Carlos Manzano Dávila

Comisión Revisora y Evaluadora:

Presidenta Comisión:

Dra. Fallon Nacaratte Guajardo

Evaluadora:

Dra. Carolina Molina Pávez

Santiago de Chile, Junio de 2023.

BIOGRAFÍA



Ignacio Funes nació el 18 de noviembre de 1995 en la ciudad de Iquique llamada “Tierra de Campeones” por sus míticos boxeadores, ubicada en la Región de Tarapacá y caracterizada por poseer la duna urbana más grande del mundo denominada el “Cerro Dragón”, Santuario de la Naturaleza al cual frecuentaba para encontrar contemplación. Es en esta región de hermosos parajes desolados y abismales, entre desierto, el mar y la cordillera donde aprendió sobre la historia del hombre, la naturaleza y la mitología, cobrando un sentido identitario y naciendo la curiosidad del eterno aprendiz en busca de posibles soluciones a los problemas humanos y ambientales. Estudió su enseñanza básica y media en el Liceo Academia Iquique, egresando el año 2013. En el año 2014 migra a la ciudad de Santiago ingresando a la Facultad de Ciencias a la carrera de Química Ambiental. Su Unidad de Investigación la realizó el año 2019 en el Laboratorio por un Aire Limpio, realizando los muestreos en las ciudades de Iquique y Tocopilla, que dieron origen a este seminario, luego con ese trabajo y el mismo año asiste a un congreso SETAC en Colombia ampliando su visión científica. El año 2020 comienza la elaboración de su Seminario de Título en el mismo Laboratorio. El año 2021 realiza su práctica en la Superintendencia del Medio Ambiente en la División de Fiscalización y Conformidad Ambiental en la Sección de Recursos Hídricos y Biodiversidad.

*Dedicado a mi hija Alma;
la estrella que ilumina mi camino.*

*Dedicado a mi madre;
por alentar mis sueños;
promover mi educación;
y, forjarme como persona.*

*“Lo que sabemos, es una gota de agua;
lo que ignoramos, es el océano”.*

Isaac Newton

*“El futuro influye en el presente
tanto como el pasado”.*

Friedrich Nietzsche.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a todas las personas que influyeron en mi formación científica, profesional y humana en la carrera; a los docentes de la Facultad de Ciencias, por transmitir su conocimiento con paciencia y pasión por la enseñanza, así como la mirada crítica, esencial para el desarrollo de la ciencia y aportar a la sociedad.

Agradezco a los compañeros y docentes del Laboratorio por un Aire Limpio, al Dr. Manuel Leiva y Dr. Richard Toro, por sus enseñanzas, críticas y sugerencias en los avances de mi trabajo. En especial al profesor Dr. Carlos Manzano, por apoyarme en el desarrollo de este seminario, dándome la oportunidad de realizarlo en mi ciudad de origen, también, por todas las enseñanzas, incluyendo la paciencia y confianza depositada en este trabajo, y por incentivar me la pasión por la investigación. También por la oportunidad de poder asistir con este trabajo a los encuentros SETAC en Colombia y Chile, donde pude conocer gente increíble y aprender la actualidad sobre contaminación química y toxicológica a nivel mundial.

Quiero agradecer enormemente a todas las personas de las distintas ciudades que apoyaron voluntariamente la campaña de muestreo, sin ellos esto no sería posible.

Además, quiero agradecer a Patricio, Verónica y María José por sus enseñanzas profesionales y humanas en mi práctica en la Superintendencia del Medio Ambiente donde aprendí en terreno lo que es trabajar en el servicio público.

También, quisiera agradecer a mis compañeros por todos los momentos vividos, horas de estudio y trabajos realizados, incluyendo tiempos de ocio en los que aprendimos conjuntamente en este camino elegido. En especial a Leonardo V. por pacientemente colaborar en el análisis estadístico y por ser un gran amigo musical.

Me gustaría agradecer a mis amigos de Iquique, en especial a Daniel, el cual a pesar de su repentina partida siempre estará en mi memoria como un gran compañero. También, a Ignacio Muñoz por las fotos tomadas con dron en Iquique.

Agradezco a mi familia de Iquique por el apoyo en este proceso y ser pilar fundamental en mi vida y, sobre todo a mi prima Sol y primo Arturo, sin los cuales nada sería igual. A mi tío Darío por sus consejos y enseñarme desde su área. A mi tía Mari por siempre apoyarme. A mi tía Sara y Chifú por escucharme y por el aporte en este trabajo. A mi abuela Sara que a pesar de la distancia siempre está en mis recuerdos.

Gracias a mi Madre, por ser la persona que siempre creyó en mí sosteniendo con esfuerzo mis estudios a distancia para buscar un mejor destino, y que me transmitió los valores que me formaron como persona, además, de impulsar mis objetivos, e inculcarme la educación como la herramienta más útil.

A todos los funcionarios del Juan Gómez Millas, guardias, conserjes, secretarias, bibliotecarias, y en especial a los tíos de las fotocopadoras, como los de computación, por su necesaria ayuda en el día a día, por las conversaciones, y amistad.

Así mismo, a todos los amigos que hice en estos años de estudiante de pregrado, incluyendo a los de otras carreras, que hasta el día de hoy me acompañan en mis nuevos desafíos siempre con una palabra de aliento y alegría. Como también, a los compañeros y profesores de natación de ambas piscinas, por ayudarme en perfeccionar rigurosamente las técnicas de nado con gran dedicación.

Sobre todo, agradecer a las personas más importantes en mi vida, a Loreto por ser una gran compañera y apoyarme en este arduo proceso con tenaz paciencia y amor a pesar de la adversidad y la pandemia; y también a Almita por ser la alegría de mis días.

Quisiera agradecer a la comisión evaluadora de este trabajo, a la Dra. Fallon Nacaratte y Dra. Carolina Molina, por las correcciones realizadas que mejoraron este escrito.

Finalmente, quiero agradecer a la School of Public Health de la University of San Diego State de EE. UU. por procesar las muestras obtenidas en Chile. Finalmente, quiero agradecer al proyecto FONDECYT Iniciación 11180151 por la financiación de este Seminario.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

ÍNDICE DE TABLAS	vii
ÍNDICE DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMEN	x
ABSTRACT.....	xi
I. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Antecedentes Generales	1
1.1.1. Contaminación Urbana	1
1.1.2. Mezclas Químicas Complejas en el Ambiente.....	1
1.1.3. Estilo de Vida y el Exposoma Químico	3
1.2. Antecedentes Específicos.....	4
1.2.1. Esfuerzos para Caracterizar el Exposoma.....	4
1.2.2. Esfuerzos para Priorizar Compuestos	8
1.2.3. Planteamiento del Problema	12
1.3. Hipótesis	14
1.4. Objetivos	14
1.4.1. Objetivo General	14
1.4.2. Objetivos Específicos.....	14
II. MATERIALES Y MÉTODOS	15
2.1. Toma de muestras	15
2.2. Extracción y Análisis de Muestras.....	19
2.3. Análisis de Sospechosos	20
2.3.1. Clasificación de CTIs.....	22
III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
3.1. Detección de CTIs mediante Análisis de Sospechosos	28
3.2. Semi-Cuantificación de CTIs	29
3.3. Priorización	30
3.3.1. Clasificación por Usos/Fuentes	30
3.3.2. Clasificación de Pesticidas: Ley FIFRA.....	36
3.3.3. Clasificación de Peligrosidad.....	44
3.3.4. Clasificación de Carcinogenicidad.....	48
3.3.5. Clasificación de Compuestos Emergentes.....	60
3.4. Lista Prioritaria Final	67
3.5. Consideraciones Finales	72
IV. CONCLUSIONES	74
V. BIBLIOGRAFÍA	75
VI. ANEXOS.....	96

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Clasificación por Usos/Fuentes.	23
Tabla 2 Clasificación de Pesticidas según la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA).	23
Tabla 3 Tipo de Pesticida según la FIFRA: según su función principal o cualquiera de los 20 sub-tipos específicos.	24
Tabla 4 Clasificación de Peligrosidad según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS).	24
Tabla 5 Clasificación Carcinogénica de la Agencia de Protección Medioambiental (EPA).	25
Tabla 6 Clasificación Carcinogénica de la Agencia Internacional de Investigación por el Cáncer (IARC).	25
Tabla 7 Abundancia relativa, desviación estándar y coeficiente de variación (%) para compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación por Usos/Fuentes general en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).	30
Tabla 8 Análisis no paramétricos: Kruskal-Wallis, Dunn (post-hoc) y U Mann Whitney, para CTIs según la Clasificación por Usos/Fuentes general en ciudades de Chile: IQ, ST y TC.	31
Tabla 9 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación de Usos/Fuentes.	35
Tabla 10 Clasificación, tipo y estado del uso de pesticidas tentativamente identificados (CTIs) obtenidos según la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA).	37
Tabla 11 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) para la categoría prioritaria crónica de Daño en la Salud bajo la Clasificación de Peligrosidad (GHS).	47
Tabla 12 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo las Clasificaciones de Carcinogenicidad IARC & EPA.	48
Tabla 13 Abundancias relativas de compuestos tentativamente identificados (CTIs) obtenidos bajo las clasificaciones de Carcinogenicidad de la IARC & EPA en Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).	53
Tabla 14 Abundancias relativas promedio y desviación estándar de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) obtenidos bajo la Clasificación IARC & EPA en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).	56
Tabla 15 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la clasificación de contaminantes emergentes (CECs) obtenidos en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).	61
Tabla 16 Abundancia relativa de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs) obtenidos en las ciudades de IQ, TC y ST.	63
Tabla 17 Abundancia relativa promedio y desviación estándar de los CTIs obtenidos bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs) para las ciudades de IQ, TC y ST.	65
Tabla 18 Lista Prioritaria final para confirmación de estándares, análisis forenses y estudios futuros.	67

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Ciudad de Santiago (ST), Región Metropolitana (RM); Fuente: Google Earth; Fecha Foto: 06/06/2016. Tomada por Carlos Manzano.	18
Figura 2 Ciudad de Iquique (IQ), Región de Tarapacá (RT), Fuente Google Earth, Fecha Foto: 05/08/2020. Tomada por Ignacio Muñoz.	18
Figura 3 Ciudad de Tocopilla (TC), Región de Antofagasta (RA), Fuente: Google Earth, Fecha Foto: 18/09/2014. Elaboración propia.....	18
Figura 4 Pulsera de Silicona (WB) instalada para monitoreo personal de la exposición de compuestos orgánicos. Extraído de MyExposome, Inc.....	19
Figura 5 Diagrama Resumen de la Metodología.....	27
Figura 6 Cromatogramas de los CTIs detectados mediante cromatografía de gases multi-dimensional (GCxGC/ToF-MS) para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST) en verano de 2019.	28
Figura 7 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación por Usos/Fuentes para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).....	33
Figura 8 Distribución de CTIs bajo la Clasificación de Pesticidas FIFRA para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST). Clasificaciones: A (Alta exposición y presente en alimentos); B (Alta preocupación); C (Mediana preocupación); D (baja preocupación). La línea blanca representa el número de pesticidas “cancelados”.....	41
Figura 9 Distribución de los CTIs clasificados según tipos de pesticidas por la FIFRA detectados en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST). La línea blanca representa el número de pesticidas “cancelados”.	42
Figura 10 Distribución de CTIS obtenidos bajo la Clasificación de Peligrosidad (GHS) detectados en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).	44
Figura 11 Distribución de los CTIs bajo la Clasificación Carcinogénica EPA. Grupos: A (Existe evidencia de ser cancerígeno); B1 (Probable cancerígeno, evidencia limitada); B2 (Probable cancerígeno, evidencia inadecuada); C (Posible cancerígeno); D (No clasificable); E (Existe evidencia de ser no cancerígeno).	51
Figura 12 Distribución de los CTIs bajo la Clasificación Carcinogénica IARC. Grupos: 1 (Existe evidencia de ser carcinógeno); 2A (Probable carcinógeno); 2B (Posible carcinógeno); 3 (No clasificable); 4 (Existe evidencia de ser no clasificable como cancerígeno).	52
Figura 13 Distribución de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) obtenidos bajo la Clasificación de Carcinogenicidad IARC & EPA en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).....	58
Figura 14 Distribución de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) y su abundancia relativa bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs) para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).	66

LISTA DE ABREVIATURAS

CEC: Contaminant-Chemical-Compound of Emerging Concern / Contaminante-Químico-Compuesto Emergente.

CTI: Compuesto Tentativamente Identificado.

ECHO: Environmental Influences on Child Health Outcomes / Influencia Ambiental en los Resultados de Salud de los Niños.

EPA: Environmental Protection Agency / Agencia de Protección Ambiental.

FDA: Food and Cosmetic Administration / Administración de Alimentos y Cosméticos.

FFDCA: Federal Food, Drug and Cosmetic Act / Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos de EE. UU.

FIFRA: Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act / Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas.

GC×GC: Cromatografía de Gases de dos dimensiones.

GHS: Global Harmonized System and Labelling of Chemicals / Sistema Armonizado Global y Etiquetado de Químicos.

IARC: International Agency for Research on Cancer / Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer.

WB: (Silicone) Wrist Band / Pulsera (de Silicona).

NTA: Non-Target Analysis / Análisis No-Objetivo.

SSA: Suspect Screening Analysis / Análisis (de Screening) de Sospechosos

ToF-MS: Time of Flight Mass Spectrometer / Espectrometría de Masas de Tiempo de Vuelo.

TSCA: Toxic Substances Control Act / Ley de Control de Substancias Tóxicas.

RESUMEN

La población urbana hoy en día constituye la mayoría de la población mundial, por lo tanto, estudiar la composición de la contaminación y como las desigualdades socioeconómicas varían en estos entornos, resulta clave para comprender y mitigar los efectos negativos causados en la salud humana y el ambiente. La demanda sobre la producción de compuestos sintéticos y naturales ha llevado a cambiar radicalmente el número de moléculas a las que estamos expuestos, a causa de la continua creación de nuevos productos, dinamizando así la composición ambiental urbana.

Actualmente, el desarrollo de nuevas metodologías y técnicas analíticas buscan describir la composición total de compuestos químicos a la que un individuo está expuesto a lo largo de su vida, que se relaciona a factores socioeconómicos, ambientales, estilos de vida, industriales, entre otros. Este concepto se ha definido como el “Exposoma”, o más específicamente, el exposoma químico.

Se compararon los compuestos orgánicos capturados en diferentes ciudades de Chile: Santiago, Iquique y Tocopilla, usando captadores pasivos personales de silicona (WBs) y un tiempo de exposición de aproximadamente 101 horas. El procesamiento se realizó con cromatografía de gases multidimensional (GC×GC/ToF-MS), reduciendo el número de analitos mediante análisis automáticos y criterios de frecuencia, generando un set de 876 de compuestos tentativamente identificados (CTIs) entre las 3 ciudades analizadas. Finalmente, usando la base de datos PubChem®, se conformaron “huellas digitales” de contaminación con clasificaciones de usos/fuentes, pesticidas, peligrosidad, compuestos emergentes y carcinogenicidad. Esta lista prioritaria final de 67 CTIs, puede ser utilizada para futuros análisis de confirmación, monitoreo rutinario, incluyendo análisis forenses para identificar fuentes y focalizar futuros estudios en salud.

ABSTRACT

Urban population today constitutes majority of the world population, thus studying the composition of contamination, and how socioeconomic inequalities vary in these environments, is key to understanding and reducing the effects caused on human health and the environment. The demand on the production of synthetic and natural compounds has led to a radical change in the number of molecules to which we are exposed due to the continuous creation of new products, dynamizing the urban environmental composition.

Currently, the development of modern methodologies and sampling technologies seek to describe the composition of total chemical compounds to which a person can be exposed to on a daily basis, related to socioeconomic, environmental, lifestyle, industrial factors, among others. This concept has been called the “exposome”, or more specific, the chemical exposome.

The contaminants captured in cities of Chile were compared: Santiago, Iquique y Tocopilla, using personal passive silicone samplers (WBs) and an exposure time of approximately 101 hours. The sample analysis was based on multidimensional gas chromatography (GC×GC/ToF-MS), data reduction was accomplished using automatic statistical compare software and frequency criteria, resulting in 876 tentatively identified compounds (TICs) or features in the three cities analyzed. Finally, the resulting data base was compared to toxicity/risk online resources such as PubChem®, to generate “fingerprints” of priority pollutants identified in urban environments of Chile. This list can be used in future studies to confirm identities of some organic chemicals, to further explore the composition of urban chemical pollution and target future health studies.

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Antecedentes Generales

1.1.1. Contaminación Urbana

La actual demanda antrópica de recursos naturales y sintéticos ha devenido en el deterioro de la calidad ambiental urbana impactando la salud humana a nivel mundial. La creciente población urbana hoy bordea los 4,2 mil millones de personas que supera en la actualidad el 55% del total de la población mundial, posicionando a Latino América y el Caribe entre las regiones más urbanizadas (con alrededor del 81% de su población) y con mayor velocidad de urbanización (United Nations, 2019). El empeoramiento de las condiciones ambientales urbanas por causa de la liberación indiscriminada de compuestos químicos puede generar graves efectos sobre la salud y el bienestar humano (Zidek y col., 2017). En total es atribuible a la contaminación ambiental el 16% de las muertes prematuras mundiales anuales (Landrigan y col., 2018); siendo especialmente relevante para las personas en situación de pobreza, que están expuestas a un mayor riesgo para su salud (Hardoy y col., 1992; United Nations, 2018a).

La identificación de cuáles son los contaminantes presentes en el ambiente y su origen implica un gran desafío multidisciplinario, tecnológico y exploratorio. Así mismo, un conocimiento más completo sobre las fuentes puede entregar información básica de la complejidad de las mezclas resultantes, lo cual es necesario para avanzar en establecer normativas y regularizar la contaminación química ambiental.

1.1.2. Mezclas Químicas Complejas en el Ambiente

Las mezclas químicas complejas se definen como el conjunto de múltiples compuestos individuales, como ocurre naturalmente en los combustibles o el petróleo

(que pueden llegar a conglomerar miles de compuestos hidrocarbonados), y que resultan difíciles de separar con los métodos cromatográficos tradicionales (Amaral y col., 2019).

Tradicionalmente la contaminación ambiental se ha atribuido a un grupo definido de compuestos; sin embargo, este enfoque se ha ampliado con la reciente concepción que estaríamos expuestos a un verdadero cóctel de compuestos químicos, sólo parcialmente identificados (Escher y col., 2020). A pesar de los avances en la identificación de contaminantes ambientales, estos esfuerzos se ven mermados debido a la actual demanda sobre la producción sintética de nuevas moléculas, de hecho, sólo desde el año 2002 hasta el año 2019 ha aumentado aproximadamente desde 20 millones a 156 millones el Registro (CAS®) de compuestos orgánicos e inorgánicos de EE. UU. (CAS-RN, 2020).

Si bien, se ha estimado que la exposición humana es mayor a 400.000 compuestos químicos orgánicos según los registros de inventarios industriales y comerciales internacionales, estos en su mayoría no están categorizados respecto a la salud (Uppal, y col., 2016). Además, los compuestos químicos pueden contribuir a la toxicidad en una mezcla compleja incluso si están presentes por debajo de su propio umbral de efecto y/o límite de detección analítico (Kortenkamp & Faust, 2018). Los componentes de estas mezclas complejas pueden contener: organohalogenados, hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), bifenilos policlorados (BPCs), hidrocarburos sulfurados, carbamatos, naftalenos policlorados, siloxanos, organofosforados (OFs), ftalatos, dioxinas, furanos, etc.

La exposición a compuestos químicos se ha relacionado con diversos efectos adversos en la salud humana, en lo que destacan ciertos grupos químicos agrupados según su estructura química, por sus propiedades o usos; al igual que, por sus efectos en la salud, como algunos HAPs y retardantes de llama que han sido asociados a cáncer

(Boström y col., 2002; van der Veen & de Boer, 2012; Kim y col., 2014). Otros compuestos son: BPCs, OFs, ftalatos, pesticidas y disruptores endócrinos, etc. Mientras que, la exposición a químicos disruptores endócrinos ha sido asociada a efectos como baja calidad de semen, efectos adversos durante el embarazo y cáncer (Kavloc y col., 1996; Kabir y col., 2015). Así mismo, algunos ftalatos han sido asociados con toxicidad reproductiva y en el desarrollo (Wu y col., 2013).

La Agencia de Protección Ambiental de los EE. UU. (USEPA) tiene más de 85.000 compuestos químicos registrados en el Inventario de sustancias químicas de la Ley de Control de Sustancias Tóxicas de EE. UU. (TSCA, 2021), entre productos de manufactura, importación, y uso comercial. También, se enumeran aproximadamente 112.000 compuestos registrados por la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU. entre fármacos y aditivos para alimentos (Niedzwiecki y col., 2019), no obstante, pocos de estos compuestos contienen información en salud o de rutas de exposición (Muir & Howard, 2006). Por añadidura, la toxicidad de las mezclas químicas complejas puede resultar completamente diferente a la de los compuestos individuales, a saber, tienen el potencial de presentar efectos aditivos, sinérgicos y antagónicos (Carpenter y col., 2002). Es decir, para medir la influencia de las mezclas complejas en escenarios de la vida real, la caracterización de la exposición química requerirá la capacidad de medir múltiples clases de químicos rutinariamente de una manera efectiva y eficiente.

1.1.3. Estilo de Vida y el Exposoma Químico

El “Exposoma”, es un concepto que abarca “el total de las exposiciones ambientales y las respuestas biológicas concomitantes a lo largo del curso de la vida”, que fue propuesto por primera vez por Christopher Wild en el año 2005 para crear conciencia sobre la importancia de evaluar integralmente la exposición en la salud

humana (Wild, 2005). Esta definición incluye todas las influencias ambientales tanto exógenas como endógenas: contaminantes ambientales, dieta, infecciones, radiación, factores sociales, económicos, psicológicos, el entorno construido y el clima, entre otras.

La ubicuidad de los químicos sugiere que el entorno familiar por sí solo no es un factor importante para la carga corporal de los compuestos químicos, sino más bien, la exposición proveniente del ambiente urbano en su totalidad, determinándose por la zona geográfica particular, tipos de fuentes productivas aledañas, transporte utilizado y estilo de vida (hábitos de consumo, dieta, cosméticos, fármacos, tabaquismo, etc.). A diferencia del genoma, el exposoma es altamente variable y dinámico, involucrando el desarrollo del individuo desde la concepción. Además, como el genoma, incluso un parcial conocimiento de la exposición puede proveer avances sustanciales (Wild, 2005).

El paradigma de la exposición representa un cambio necesario desde un enfoque dirigido por hipótesis a un modelo más amplio, pero complementario, basado en descubrimientos. Dicho esto, las capacidades que nos entregan las tecnologías modernas, tanto de muestreo como de análisis, modifican significativamente el alcance de la exploración del espacio químico permitiendo avanzar en su conocimiento a modo de un puzle.

1.2. Antecedentes Específicos

1.2.1. Esfuerzos para Caracterizar el Exposoma

La búsqueda por desentrañar la totalidad de la exposición puede resultar una tarea abrumadora de alcanzar; con este fin, se han desarrollado variadas metodologías y herramientas analíticas no convencionales, capaces de reunir exploratoriamente parte de los fragmentos de un amplio rango de compuestos que conforman el exposoma. Además de la utilización cualitativa de sistemas innovadores de monitoreo, que resultan

cruciales en la búsqueda por completar el exposoma, es también necesario enfatizar en la cuantificación de las concentraciones para todos los contaminantes posiblemente presentes en el ambiente. Así, estos datos estimativos de exposición al combinarse con datos de toxicidad pueden ayudar en la evaluación de químicos con potenciales efectos en la salud. En relación con lo dicho anteriormente, la utilización del monitoreo pasivo entrega una arista importante de información necesaria para ampliar la comprensión de los efectos en salud de la co-exposición a compuestos químicos.

1.2.1.1. Monitoreo Pasivo

En el monitoreo pasivo los compuestos químicos son secuestrados desde el medio ambiente en una fase receptora hasta alcanzar el equilibrio cinético (Bartkow y col., 2005). Los muestreadores pasivos actúan durante largos períodos de tiempo para proporcionar concentraciones promedio en ciertos intervalos, son resistentes a eventos puntuales o extremos de concentraciones y son adecuados para el monitoreo de mezclas complejas (Seethapathy y col., 2008). Además, representan una alternativa atractiva al muestreo activo, ya que no requieren energía externa y son de bajo costo (Seethapathy y col., 2008). Sin embargo, algunas desventajas incluyen una baja resolución temporal (debido a su inferior tasa de muestreo), por lo cual resultan poco útiles para estudios de monitoreo que empleen cortos períodos de tiempo y también, en aquellos que presentan dificultades con la automatización (Seethapathy y col., 2008; Hayward y col., 2010).

Debido a que el polímero de silicona (polidimetilsiloxano) secuestra un amplio rango de químicos orgánicos (Kavlock y col., 1996); ya que tiene muy alta capacidad de absorción y propiedades bien caracterizadas (Okeme y col., 2016), los muestreadores de silicona son especialmente adecuados para el análisis de diversos grupos químicos

simultáneamente. Estudios recientes, han demostrado la efectividad de pulseras de silicona (WBs) como dispositivos de muestreo pasivo personal para capturar compuestos orgánicos volátiles (VOCs) y semi-volátiles (SVOCs) (Anderson y col., 2017; Paulik y col., 2018; Dixon y col., 2018; Manzano y col., 2019; Wang y col., 2020). Los VOCs se caracterizan por tener una alta presión de vapor; en cambio, los SVOCs tienen una baja presión de vapor (desde 10^{-9} a 10 Pa), en consecuencia, su reparto se encuentra tanto en fase gaseosa como fase sólida en superficies y partículas aéreas; así, se ha demostrado su ubicuidad y persistencia tanto en ambientes interiores como exteriores (Rudel & Perovich, 2009; Rudel y col., 2010). Los VOCs y SVOCs se difunden desde el ambiente hacia el interior de las membranas de las WBs (Huckins y col., 2006; Kile y col., 2016), actuando como la piel y reflejando la fracción biodisponible de la exposición química (Booij y col., 2006; Anderson & Hillwalker, 2008; Forsber y col., 2014; Paulik y col., 2016). Además, las WBs pueden capturar contaminantes; a través, del contacto con la piel que puede incluir contaminantes del aire, agua y productos para el cuidado personal (ej. productos de limpieza, cosméticos, etc.), por lo tanto, podrían ser más representativos del total de la exposición personal a los contaminantes y no únicamente de la atmósfera (Dixon y col., 2018), lo que incluye exposiciones específicas como ocurre en lugares de trabajo, ambientes interiores y exteriores (Hammel y col., 2018).

La relevancia de las WBs, aumenta debido a que posee un alto rango de polaridad capaz de capturar diferentes químicos, con coeficiente de partición octanol-agua, log Kow, desde -0,7 a 9,5; y por otro lado captura la exposición proveniente de ambientes interiores, que es donde más tiempo del día estamos. WBs se han utilizado en estudios que van desde 48 horas a períodos de exposición de un mes para medir pesticidas (Aerts y col., 2018), compuestos utilizados en productos de cuidado personal (O'Connell y col., 2014), nuevos retardantes de llamas brominados, ftalatos, ésteres de

organofosfatos, polibromodifenil éteres, BPCs, HAPs, nicotina y otros contaminantes en entornos urbanos, rurales, exteriores e interiores (Anderson y col., 2017; Dixon y col., 2018; Harley y col., 2019; Manzano y col., 2019; Xie, y col., 2021).

Para identificar los contaminantes capturados en las PS se requieren técnicas destructivas de extracción y avanzadas de procesamiento analítico para su correcta separación y caracterización.

1.2.1.2. Espectrometría de Masas y Análisis de Gases Multidimensional

Las técnicas modernas de separación se han beneficiado con el desarrollo exponencial de las herramientas computacionales; ya que, han permitido almacenar y analizar grandes bases de datos (Rocha y col., 2018). El desafío del procesamiento de muestras complejas ha devenido en una sofisticación instrumental cada vez mayor, desde comienzo de los 90s con la invención de la cromatografía multidimensional de gases (GC×GC) se ha logrado un aumento en la separación de la información contenida en una muestra (Giddings, 1984; Liu & Phillips, 1991). Entre los principales beneficios está el incremento de la capacidad de picos de un GC tradicional. Por añadidura, la combinación de esta herramienta multidimensional con espectrometría de masas y la aplicación posterior de algoritmos de identificación automática permiten una rápida y robusta caracterización de muestras complejas ambientales, logrando generar información clave para el estudio del exposoma, al detectar miles de compuestos en un cromatograma simultáneamente (Weggler y col, 2020).

1.2.1.3. Análisis No-Objetivo y Análisis de Sospechosos

Las metodologías de Análisis de Sospechosos (Suspect Screening Analysis [SSA]) y Análisis No-Objetivo (non-target analysis [NTA]) han demostrado su gran utilidad en la detección de compuestos químicos en sangre, polvo domiciliario, agua

potable, y otros medios indicativos de exposición humana (Schymanski y col., 2014a; Schymanski y col., 2015; Rager y col., 2016). Los SSA corresponden a métodos analíticos químicos que comparan características de los compuestos identificados en las muestras (masa, tiempo de retención, espectro de masas) con bases de datos de químicos sospechosos con el propósito de identificar potenciales coincidencias. Un NTA es otro método analítico que busca la identificación de compuestos en muestras sin el uso de listas de químicos sospechosos, involucrando todos los compuestos posiblemente presentes en una muestra, conocidos y no conocidos, por tanto, el problema radica en el procesamiento de estos datos. En general, el SSA es usado para la determinación de Compuestos Tentativamente Identificados (CTIs) en un medio, y posteriormente se utiliza un estándar analítico para confirmar la presencia del compuesto (Schymanski y col., 2014b). Reducir la lista de químicos para confirmación posee desafíos, dado el número de candidatos que usualmente son identificados vía SSA, y la necesidad potencial de sintetizar los compuestos cuyos estándares no están disponibles.

A medida que la caracterización y preocupación por los compuestos ha ido avanzando, hemos sido capaces de generar distintos y extensos sistemas de clasificación para químicos, según el origen y/o efecto de estos, los cuales pueden ser por: usos/fuentes, peligrosidad, carcinogenicidad, pesticidas, entre otros. Si bien, algunos sistemas de clasificación están altamente desarrollados, el número de moléculas con información bajo estos criterios resulta todavía ínfimo en comparación a la abundancia que se identifican.

1.2.2. Esfuerzos para Priorizar Compuestos

“La dosis produce el veneno”, acuñado por primera vez por Paracelso (médico y químico suizo del siglo XVI), sigue siendo uno de los principios básicos de la toxicología,

estableciendo que la toxicidad de una sustancia química depende de su concentración en un sistema biológico, implicando que todas las sustancias químicas pueden ser tóxicas en niveles suficientemente altos. Pero esta premisa está incompleta, ya que es necesario además definir la identidad estructural química, lo cual resulta determinante para definir los mecanismos de reacción y de transformación química; a través de las diferentes rutas de exposición y entender su comportamiento según los metabolismos y órganos involucrados. Por lo tanto, el proceso de evaluar los riesgos de toxicidad de cierta molécula en la población puede resultar costoso y tardar muchos años en demostrarse, sobre todo para los químicos en el comercio donde menos datos hay disponibles (National Research Council, 2007; Judson y col., 2009).

Actualmente, las evaluaciones de riesgo no tienen una estandarización internacional; por lo tanto, las metodologías empleadas pueden variar dependiendo de las agencias y los países. La información generada y las categorizaciones resultantes de las evaluaciones de riesgo de estas listas son utilizadas complementariamente por las agencias u organismos. Algunas clasificaciones pueden usar información respecto de los usos o fuentes de donde provienen las especies químicas, el riesgo relativo o toxicidad, entre otras.

1.2.2.1. Clasificación por Usos/Fuentes

Los datos sobre el uso de un químico dictan las potenciales rutas de exposición para receptores humanos. Adicionalmente, el conocimiento de un uso funcional químico (el rol que efectúa en el producto, ej. solvente, fragancia) puede ser un excelente criterio de evaluación para CTIs; promoviendo evidencia de los hábitos de consumo y; por lo tanto, daría cuenta de gran parte de las fuentes de la exposición personal (EPA, 2018; Dionisio y col., 2018). Aún cuando la presencia de un químico no indica exposición, la

presencia de tóxicos conocidos, o la ocurrencia frecuente de ciertos grupos de usos sin estudios, aportarán información en la priorización del riesgo químico.

1.2.2.2. Peligrosidad: Clasificación GHS

El Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS) fue desarrollado como una forma de poner en acuerdo las regulaciones y estándares químicos de diferentes países (United Nations, 2021). El GHS incluye criterios de clasificación de peligros físicos, en salud y ambientales. Las clasificaciones del sistema utilizan datos de literatura, estudios en animales (*in vivo*), en células de tejidos animales o microorganismos (*in vitro*), clínicos y epidemiológicos, incluyendo en parte la evidencia ocupacional y de accidentes, que ha contribuido con información esencial para los avances en la evaluación de la peligrosidad de las sustancias. Algunas de las clasificaciones son: irritabilidad (cutánea, ojos, respiratoria), inflamabilidad, corrosividad, tóxicos agudos, peligro para la salud, el ambiente, entre otras. El GHS se aplica a todos los químicos peligrosos, excepto farmacéuticos, aditivos de comida, cosméticos y residuos de pesticidas debido a su exposición intencional. Sin embargo, este tipo de químicos si aplican cuando existe exposición en trabajadores, y en el sector de transporte. En general, este sistema se aplica para consumidores, trabajadores, transportistas y personal de respuesta en emergencias; con el fin de, proteger a las personas, instalaciones y el ambiente.

1.2.2.3. Pesticidas: Clasificación FIFRA

Bajo la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA) se regula la distribución, venta y uso de los pesticidas en EE. UU., los cuales requieren: alta cantidad de pruebas de toxicidad en animales; y estar registrados (con licencia) por la EPA (FIFRA, 2021). La FIFRA busca evitar el daño al ambiente como también a ciertos

organismos no objetivos y especies en peligro incluyendo: humanos, vida silvestre, plantas y aguas superficiales o subterráneas. Los datos utilizados para evaluar a los humanos o animales se derivan de una variedad de pruebas agudas, subcrónicas y crónicas; en efectos tóxicos como, alteración hormonal, en el desarrollo, neurotoxicidad, y también, se evalúan la mutagenicidad, la carcinogénesis y el metabolismo del pesticida. Además, estos deben ser revisados periódicamente (cada 15 años); a través del Programa de Revisión de Registros bajo la Ley de Protección de la Calidad de los Alimentos (Food Quality Protection Act [FQPA]) de 1996 (FQPA, 2021).

1.2.2.4. Clasificación de Compuestos Emergentes

Recientemente, hay un esfuerzo considerable en aumentar la cantidad de moléculas de relevancia para la salud y el ambiente para su monitoreo rutinario, incluyendo los compuestos que no han sido bastante estudiados y que aún son desconocidos, llamados: compuestos/químicos/contaminantes emergentes o de preocupación emergente (CECs). Según los autores Sauve y Desrosiers (2014), los CECs pueden dividirse en: nuevos compuestos detectados en el ambiente, alimentos o humanos (ej. xenobióticos, productos de biotransformación o metabolitos), además de los desarrollados como sustitutos de los compuestos prohibidos y/o regulados; y por otro lado compuestos cuya presencia es conocida y frecuente, pero que ha aumentado la preocupación por estos recientemente (ej. debido al progreso analítico, identificación de nuevas fuentes, usos y/o rutas de exposición, exposición particular en subpoblaciones, evidencia toxicológica, evolución de las normativas, etc.).

1.2.2.5. Carcinogenicidad: Clasificación IARC & EPA

Los estudios sobre carcinogénesis, la inducción del cáncer o el aumento de la incidencia del cáncer causada por la exposición de una sustancia o mezcla, se enmarcan

en tres tipos de evidencias: humana, animal, y de mecanismos u otras fuentes de datos. Los principales organismos internacionales de referencia en esta materia son la EPA y la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC). La EPA ha desarrollado sus clasificaciones (EPA, 1986a; EPA, 2005) sobre la base de caso-por-caso, refiriéndose a las particularidades intrínsecas de cada agente, y evaluaciones de dosis-respuesta; de acuerdo, a los análisis de exposición en el tiempo bajo las siguientes categorías generales: carcinógeno para humanos (Grupo A); probable carcinógeno (Grupos B1 y B2); evidencia sugestiva de potencial carcinógeno (Grupo C); información inadecuada para evaluar el potencial carcinógeno (Grupo D); y no es probable que sea carcinógeno (Grupo E). Estas categorías son aproximadamente equivalentes en IARC; es decir, Grupo 1 (carcinógeno para los humanos); Grupo 2A (probablemente carcinógeno); Grupo 2B (posiblemente carcinógeno); Grupo 3 (no clasificable); y, Grupo 4 (probablemente no carcinógeno). Ambas clasificaciones se enfocan en la calidad de la evidencia carcinogénica (validación de estudios por criterios convenidos) y el volumen de información disponible recopilada; basando sus resultados en propiedades intrínsecas de las moléculas, independientemente de las concentraciones a las que se exponga un receptor. A pesar de estas similitudes, cada clasificación tiene un enfoque particular inconmensurable entre sí.

1.2.3. Planteamiento del Problema

1.2.3.1. Contexto Chileno

La población urbana de Chile es aproximadamente un 87,8% de la población total, equivalente a 16 millones de personas (United Nations, 2018b); por lo que, caracterizar la contaminación orgánica urbana resulta clave para avanzar en la resolución de problemáticas de salud pública de la mayor parte de la población del país.

Si bien, el aporte de la contaminación química al porcentaje de carga en la salud presenta grandes incertidumbres, progresar en la creación de una línea base cualitativa corresponde a un paso primordial; para esto, la utilización de metodologías de screening de compuestos de manera exploratoria podría ayudarnos en develar los orígenes de la contaminación y guiar futuros esfuerzos en mitigar los efectos de nuestras actividades industriales y comerciales, acelerando la regulación de las sustancias orgánicas a las que estamos expuestos y de las que sabemos remotamente sus consecuencias en la ciudadanía.

Mediante el desarrollo de sistemas de detección, cuantificación y priorización química, será posible aumentar la eficiencia económica y temporal de los estudios a largo plazo, necesarios para formular la causalidad entre la exposición a ciertos tipos de contaminantes y la salud a nivel local. Aumentar la cantidad de datos disponibles sobre la composición ambiental específica del país, actualmente muy limitados o inexistentes, puede guiar el enfoque de los estudios a un espectro mayor de moléculas basados en datos empíricos y un contexto específico.

El uso de todas las bases de datos sobre la información que relaciona la dinámica química de los compuestos con la salud, puede condensar los alcances del conocimiento de décadas de investigación focalizada en pocos compuestos de manera individual, con motivo de transformar nuestra visión a una mirada más amplia, capaz de asimilar la necesidad de avanzar hacia nuevas alternativas integrales de evaluación y así lograr reducir los tiempos requeridos, incluyendo, los métodos aplicados a mezclas complejas ambientales. Al desentrañar la composición de éstas, podrá ser viable la caracterización del exposoma y completar las piezas para asociar la exposición a la contaminación química con los efectos en la salud respecto a una cultura particular, con estilos de vida en común a los habitantes pertenecientes a un mismo país.

1.3. Hipótesis

La contaminación orgánica a la que un individuo está expuesto no es uniforme, habiendo diferencias por ubicación intraurbana e interurbanamente. Existen, por lo tanto, contaminantes específicos para cada ciudad que pueden capturarse usando pulseras de silicona.

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo General

Determinar potenciales “huellas digitales” de contaminación (compuestos prioritarios) para dos ciudades diferentes del norte de Chile: Iquique y Tocopilla, comparándolas entre sí y a su vez con la ciudad capital del centro de Chile: Santiago.

1.4.2. Objetivos Específicos

1. Identificar contaminantes orgánicos extraídos desde captadores pasivos previamente colectados en las ciudades de Santiago, Iquique y Tocopilla, y analizados mediante Cromatografía de Gases en dos dimensiones acoplado a Espectrometría de Masas (GCxGC/ToF-MS).
2. Seleccionar contaminantes orgánicos relevantes mediante análisis de sospechosos y criterio de frecuencia.
3. Clasificar los contaminantes orgánicos relevantes con respecto a criterios de procedencia, toxicidad, pesticidas, carcinogenicidad, peligrosidad y compuestos emergentes utilizando bases de datos internacionales (EPA, IARC, PubChem, entre otras).

II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1. Toma de muestras

La toma de muestras se realizó en verano, desde el 4 hasta el 8 de marzo de 2019, de manera simultánea en las ciudades de Santiago (ST, Latitud: 33,5° S; Longitud: 70,6° O, Figura 1) que es la capital de Chile ubicada en la Región Metropolitana (RM), Iquique (IQ, Latitud: 20,2° S; Longitud: 70,1° O, Figura 2) ubicada en la Región de Tarapacá (RT), y Tocopilla (TC, Latitud: 22,1° S; Longitud: 70,2° O, Figura 3) ubicada en la Región de Antofagasta (RA). Estas tres ciudades presentan diferencias demográficas, geográficas, y climáticas sustanciales. En el caso de las ciudades del norte de Chile, en Iquique los habitantes se aproximan a 200.000 con una densidad poblacional de 83,70 habitantes/km², en cambio Tocopilla bordea los 25.000 habitantes con una densidad poblacional de 6,25 habitantes/km² (INE, 2017), ambas ciudades se encuentran ubicadas sobre planicies litorales cuyas alturas son cercanas al nivel del mar, y sus tamaños están modulados por delimitaciones naturales entre el océano Pacífico y la cordillera de la Costa, además, comparten similar temperatura (aproximadamente 18°C de promedio anual), humedad relativa anual del aire (cercana al 70%), con climas de aridez extrema, pluviosidades inferiores a 2 mm/año y nubosidad abundante (Köppen, 1918; Weischet, 1975; SINCA, 2018).

En cambio, Santiago bordea los 8 millones de habitantes con una densidad poblacional de 462,00 habitantes/km²; se encuentra ubicado en un extenso valle transversal cercano a los 1.500 metros de altura, que tiene forma de cuenca y está naturalmente delimitada por la cordillera de los Andes y la cordillera de la Costa, además, posee clima mediterráneo y semiárido, humedad relativa anual cercana al 65% y con precipitaciones cercanas a los 300 mm/año. El clima de Santiago se caracteriza por la

influencia casi permanente del anticiclón del Pacífico subtropical, y la intrusión de frentes fríos ocasionales, que traen precipitaciones en invierno (Montecinos & Aceituno, 2003).

El acrecentamiento del espacio urbano, la industrialización, el transporte y los hábitos comerciales y culturales, ha llevado al aumento de los niveles de contaminación en las ciudades de Chile, esto sumado a condiciones geográficas complejas ha implicado situaciones difíciles de abordar desde la regulación y la política ambiental. Los eventos de contaminación aguda y los efectos crónicos producidos, ha llevado a declarar a la Región Metropolitana como zona saturada por material particulado grueso (MP_{10}) en 1996 (D.S. 131/1996) y fino ($MP_{2.5}$) en 2009 (D.S. 66/2009). Las ciudades de Iquique y Tocopilla no se encuentran exentas de estas problemáticas; en el caso de Tocopilla la contaminación atmosférica está dada principalmente por las termoeléctricas a carbón, cuyos productos de combustión son: material particulado (MP_{10} y $MP_{2.5}$), CO_2 , SO_2 , NO_x , Hg, V, Ni y Pb, COVs y SVOCs, entre otros (Cortés y col., 2019a). Estos contaminantes ha llevado a demarcarla como zona saturada por MP_{10} por concentración anual en 2006 (D.S. 50/2007), y por concentración de 24 horas en 2008 (D.S. 74/2008). Esta ciudad además, ha sido declarada controversialmente zona de sacrificio por sus altos niveles de contaminación industrial. Se entiende por zona de sacrificio como un lugar o zona habitada, cuya calidad de vida y ambiente es afectada negativamente por la actividad industrial instalada (Universidad de Chile, 2020). Una característica en común de las zonas de sacrificio en Chile, es que son ciudades portuarias influenciadas por actividades económicas como la minería, la generación eléctrica con carbón, industrias pesadas, entre otras, impactando el ejercicio pleno de derechos fundamentales de las personas: derecho a la vida, a la salud, a la educación, al trabajo, entre otros (Conclave de Medio Ambiente, 2014).

La actividad industrial de Tocopilla se desarrolla en el centro de la ciudad, además, los depósitos de cenizas residuales de estos procesos son apilados como tortas a escasos metros de la ciudad, lo que genera graves impactos a la salud para sus habitantes, reportándose enfermedades respiratorias, pulmonares, cáncer e intoxicaciones por MP (Cortés y col., 2019b). Por su parte, en la Región de Tarapacá operaba al momento del estudio, una termoeléctrica a petróleo diésel y gas natural en la zona urbana de Iquique, también, hay que considerar una posible contaminación atmosférica dada por la cercanía de otras termoeléctricas a carbón ubicadas en el sur de la región. Otro factor incluye la producción de harina de pescado por empresas pesqueras, que emiten partículas a la atmósfera en sus procesos. Por otro lado, la alta contaminación por transporte (Álamos y col., 2022), está dado por su condición de zona franca portuaria, aumentando la tasa vehicular por habitante y el transporte de carga pesada, lo que genera una alta congestión de tráfico.

Los criterios de participación fueron: que los voluntarios no tuvieran una exposición a compuestos orgánicos marcada por actividades ocupacionales, como ocurre al trabajar en ej. gasolineras, talleres mecánicos, compañías de bomberos, termoeléctricas, entre otros. Además, que permanecieran en la misma ciudad durante el período de muestreo de una semana laboral, de lunes a viernes (aproximadamente 101 horas). Se reclutaron un total de 9 participantes (3 por cada ciudad), mayores de edad, de distinto domicilio, realizando una previa cita personal en sus respectivos trabajos. En esta, se informó las características del experimento, las implicancias y riesgos de utilizar el muestreador, como lo referente a contestar una encuesta anónima, consiguiendo obtener la disposición y el interés en participar del estudio de forma voluntaria.



Figura 1 Ciudad de Santiago (ST), Región Metropolitana (RM); Fuente: Google Earth; Fecha Foto: 06/06/2016. Tomada por Carlos Manzano.



Figura 2 Ciudad de Iquique (IQ), Región de Tarapacá (RT), Fuente Google Earth, Fecha Foto: 05/08/2020. Tomada por Ignacio Muñoz.



Figura 3 Ciudad de Tocopilla (TC), Región de Antofagasta (RA), Fuente: Google Earth, Fecha Foto: 18/09/2014. Elaboración propia.

Cada participante portó una pulsera de silicona (Figura 4) (MyExposome, Inc., Corvallis, Oregon, EE. UU.), que fue retirada de su envoltorio compuesto de Teflón y se instalaron con guantes de nitrilo, anotando los códigos respectivos a las pulseras con cada envase individualmente. Al momento de instalar cada pulsera se tuvo un blanco de pulsera que permaneció en su envoltorio en todo momento.



Figura 4 Pulsera de Silicona (WB) instalada para monitoreo personal de la exposición de compuestos orgánicos. Extraído de MyExposome, Inc.

Al final de la semana laboral las pulseras fueron retiradas también con guantes de nitrilo, y guardadas en sus respectivos envases de Teflón™ (politetrafluoroetileno [PTFE]), hasta su procesamiento y análisis en los laboratorios de la Escuela de Salud Pública de la Universidad Estatal de San Diego, San Diego, CA, EE. UU. Finalmente, cada participante llenó una encuesta corta y completamente anónima; con el fin, de identificar posibles interferencias con nuestras mediciones. Los protocolos de reclutamiento de voluntarios, colección, procesamiento y análisis de las muestras fueron aprobados previamente por el Comité de Ética de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Chile.

2.2. Extracción y Análisis de Muestras

Las pulseras fueron procesadas con un mínimo de limpieza con objeto de preservar la mayor cantidad de compuestos posible, siguiendo los procedimientos

descritos en Manzano y col., 2019. Al remover las pulseras de su envoltorio, fueron lavadas dos veces con agua desionizada y una vez con alcohol isopropílico para remover sólidos y partículas adheridas superficialmente. Luego se llevaron a matraces individuales de 250 mL y se añadió 100 µL de estándar interno isotópico Criseno-d12 (CHR-d12) (AccuStandard, Wellington Labs, Guelph, ON, Canadá). La extracción se realizó con 100 mL de acetato de etilo seguido por 2 h de agitación a 60 rpm dos veces, usando un agitador IBI Scientific Orbital Shaker™ (Dubuque, IA, EE. UU.), ambos extractos fueron mezclados y concentrados a 1 mL usando un evaporador (Biotage™ TurboVap® Classic LV) con N₂. Los extractos resultantes fueron analizados utilizando Cromatografía de Gases de dos dimensiones acoplado a Espectrometría de Masas (GC×GC/ToF-MS Pegasus® 4D, LECO®, St Joseph, MI, EE. UU.). La columna GC de primera dimensión utilizada fue una Rtx-5 ms (30 m × 0.25 mm × 0.25 µm) integrada con una columna de protección de 5 m, seguida de una Rxi-17 (1 m × 0.10 mm × 0.10 µm) en la segunda dimensión, ambos comprados en Restek® (Bellefonte, PA, EE. UU.). El procesamiento y análisis de datos se realiza utilizando el software asociado: ChromaTOF® v4.50.8.

2.3. Análisis de Sospechosos

Los extractos fueron analizados basado en la metodología de SSA utilizando el software ChromaTOF® que incluye búsqueda automatizada de picos con espectros de masas, análisis estadísticos y la reducción de los datos cromatográficos. Inicialmente la búsqueda automática de picos fue programada para obtener 10.000 posibles compuestos con una S/R > 100, basada en el área de los picos. Luego con el paquete del software de análisis estadístico de comparación para post-procesamiento de cromatogramas GC×GC en muestras complejas, es posible facilitar la reducción de

datos y la caracterización de los analitos, basado en las coincidencias de los tiempos de retención y la masa, entre los grupos de muestras (LECO, 2013). Los extractos de las WBs fueron divididos en 4 grupos de acuerdo con su localización, uno por cada ciudad y uno para todos los blancos. Los espectros de masa fueron comparados con librerías espectrales (ej. NIST 17, Wiley 11), lo que facilitó la identificación de los componentes individuales, con un cierto nivel de incertidumbre (sólo señales con similitud mayor a 50% fueron consideradas). La identificación de los picos es “tentativa”, y los compuestos con menor a 50% de similitud fueron reportados como “desconocidos”. Finalmente, se procesaron los analitos normalizando el área de los picos al área del estándar interno Criseno-d12 (CHR-d12), añadido antes de la extracción, generando una abundancia relativa para cada señal identificada. Las abundancias relativas obtenidas fueron corregidas respecto del promedio de los blancos de campo colectados (1, 50 y 100 veces el blanco), para así reducir manualmente el número final de datos. Optando por utilizar el factor de 100.

Los compuestos resultantes son denominados como “features” o Compuestos Tentativamente Identificados (CTIs), que no son identidades químicas confirmadas. La identificación no es considerada “absoluta” o “confirmada” hasta que un estándar conocido del compuesto sospechoso pueda ser analizado en el mismo instrumento en el que se hizo la identificación tentativa. Este método para los CTIs es usualmente utilizado en sitios sin previos estudios de caracterización de la contaminación, y que, además, hay una probabilidad razonable de existencia de contaminantes no-convencionales.

2.3.1. Clasificación de CTIs

Los CTIs obtenidos de las pulseras fueron procesados con Microsoft Excel™ y clasificados utilizando la base de datos PubChem® (base de datos a cargo del Centro Nacional de Información Biotecnológica [NCBI], la Librería Nacional de Medicina [NLM] y los Institutos Nacionales de Salud [NIH] de EE. UU.), obteniendo los datos de usos/fuentes, toxicidad, pesticidas, peligrosidad y carcinogenicidad; además, se utilizó literatura sobre compuestos emergentes.

2.3.1.1. Generación de huellas digitales

Se analizaron las distribuciones de los CTIs obtenidos para cada participante de las ciudades involucradas generando 5 listas prioritarias según: Usos/Fuentes, Pesticidas, Carcinogenicidad, Peligrosidad y Compuestos Emergentes.

2.3.1.1.1. Clasificación por Usos/Fuentes

La clasificación se realizó utilizando la base de datos PubChem®, que contiene datos de usos que son públicos, industriales y comerciales, como las patentes asociadas a productos. En la Tabla 1 se observa la clasificación por usos/fuentes utilizada en este estudio. Se dividió en dos grupos: en el primer grupo se utilizó un criterio más general, en cambio en el segundo grupo la clasificación es más avanzada y/o específica para productos de consumo e industriales. Las definiciones de cada categoría se encuentran detalladas en el Anexo 1.

Tabla 1 Clasificación por Usos/Fuentes.

#	Grupo I	Grupo II
1	Productos de Consumo	Saborizantes
		Fragancias
		Limpieza
		Cosméticos
		Medicinas
		Biocidas
		Preservantes
2	Productos Industriales	Retardantes de Llama
		Intermediarios/Sub-productos/Residuos (ISR)
		Resinas/Papel
		Adhesivos/Sellantes
		Pinturas/Revestimientos
		Combustibles/Lubricantes
		Tinturas/Pigmentos
3	Plastificantes	Plásticos
4	Productos de Combustión	Productos de Combustión
5	Productos Naturales	Productos Naturales
6	Otros	Otros
7	Desconocidos	Desconocidos

Los datos fueron reportados en concentraciones de abundancias relativas, y graficados en escala logarítmica para facilitar la visualización. Se generó la sumatoria de las concentraciones por categoría en cada pulsera de manera individual, y luego promediándolos se buscó representar la distribución para cada ciudad. Además, se realizaron los cálculos de las desviaciones estándar y coeficientes de variación (CV).

2.3.1.1.2. Clasificación de Pesticidas: Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA)

Los CTIs se clasificaron según los criterios de la FIFRA, presentados en la Tabla 2 y también por su Tipo de función plaguicida principal como se observa en la Tabla 3.

Tabla 2 Clasificación de Pesticidas según la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA).

Lista	Definición
A	Prioritarios por su alta exposición en humanos y por uso en alimentos
B	Alta Preocupación/ Mayor preocupación que C
C	Mediana Preocupación/ Mayor preocupación que D
D	Menor Preocupación

Tabla 3 Tipo de Pesticida según la FIFRA: según su función principal o cualquiera de los 20 sub-tipos específicos.

Tipo	Definición/sub-tipos
Fungicida	Repelente de hongos, incluye nematocidas y preservantes de madera
Insecticida	Repelente de insectos, Incluye acaricidas, larvicidas, miticidas, ovicidas, regulador del crecimiento de insectos, microbicidas y piscicidas.
Herbicida	Repelente de plantas, incluye alguicidas y preservantes de madera
Rodenticida	Repelente de roedores, incluye repelentes de aves
Antimicrobiano	Repelente para bacterias, hongos y virus, incluye microbicidas del suelo e inhibidores de nitrificación

2.3.1.1.3. Clasificación de Peligrosidad: Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS)

Los CTIs fueron clasificados y etiquetados como se observa en la Tabla 4, que presenta la simbología y definición general característica del sistema GHS.

Tabla 4 Clasificación de Peligrosidad según el Sistema Globalmente Armonizado de Clasificación y Etiquetado de Productos Químicos (GHS).

Símbolos	Definición
	Produce toxicidad aguda vía: oral, dérmica o inhalación
	Produce daño a la salud
	Produce daño ambiental
	Corrosivo, produce daño en piel y ojos
	Produce efectos inmediatos en la salud: irritante dérmico, en ojos y respiratorio
	Compuesto inflamable

2.3.1.1.4. Clasificación de Carcinogenicidad (IARC & EPA)

Las dos clasificaciones utilizadas que evalúan la carcinogenicidad están sintetizadas en la Tabla 5 según la EPA, y la Tabla 6 según la IARC.

Tabla 5 Clasificación Carcinogénica de la Agencia de Protección Medioambiental (EPA).

Grupo	Definición
A	Cancerígeno en humanos (evidencia adecuada con asociación causal del agente con cáncer humano, datos epidemiológicos)
B1	Probablemente cancerígeno (evidencia suficiente en animales y limitada en humanos indicativa de posible asociación causal, pero no exclusivo de explicaciones alternativas; no concluyente)
B2	Probablemente cancerígeno (evidencia suficiente en animales y con poca, inadecuada o sin evidencia en humanos; lejos de ser concluyente)
C	Posiblemente cancerígeno (evidencia limitada en animales y con poca o sin evidencia en humanos)
D	No clasificable como cancerígeno (evidencia inadecuada o limitada para sostener o refutar la carcinogenicidad en humanos)
E	Hay evidencia de no ser clasificable como cancerígeno (evidencia en al menos dos estudios adecuados en animales de diferentes especies o en estudios epidemiológicos y en animales)

Tabla 6 Clasificación Carcinogénica de la Agencia Internacional de Investigación por el Cáncer (IARC).

Grupo	Definición
1	Cancerígeno en humanos
2A	Probablemente cancerígeno (evidencia suficiente en animales y/o limitada en humanos o inadecuada en humanos y suficiente en animales y fuerte mecanismo en humanos, no concluyente)
2B	Posiblemente cancerígeno (evidencia limitada en humanos y animales o inadecuada en humanos y suficiente en animales o inadecuada en humanos y limitada en animales, lejos de ser concluyente)
3	No clasificable como cancerígeno (evidencia inadecuada en humanos/animales o limitada en animales; o suficiente en animales y fuerte evidencia mecanística inoperante en humanos, no se puede sostener o refutar la carcinogenicidad en humanos)
4	Probablemente no clasificable como cancerígeno (evidencia fuerte en humanos y animales o inadecuada en humanos y evidencia fuerte en animales y otros datos)

2.3.1.1.5. Clasificación de Compuestos Emergentes

Se utilizaron distintas fuentes bibliográficas de estudios en matrices variadas sobre compuestos emergentes. Cada estudio, tiene una clasificación de prioridad particular, agrupando los compuestos por familias estructurales o grupo funcional químico como: plásticos, antioxidantes, Tinuvins (estabilizadores UV), entre otros.

❖ Análisis de Datos No Paramétricos

▲ Estadísticos Kruskal-Wallis y Dunn (post-hoc):

Se realizó un análisis no paramétrico con los valores de la clasificación de usos/fuentes, para comprobar la hipótesis mediante la prueba estadística (post-hoc) Dunn; la cual a partir de una prueba Kruskal-Wallis (análogo al ANOVA), que busca analizar la variabilidad aleatoria entre los 3 grupos, permite develar cual par de grupos presentan diferencias significativas al evaluar un nuevo rango en base a una prueba de tipo z (Dunn, 1961). Para esto, se usaron límites de confianza entre el 90 y 95%, con el fin de mostrar a mayores rasgos las variabilidades entre los grupos. La correlación es considerada estadísticamente significativa con el valor $p < 0,05$ y marginalmente significativa si $0,050 < p < 0,100$. Los análisis de descripción estadística fueron realizados utilizando el Programa R v.4.0.5 (R Core Team, 2021), instalando el paquete de software (dunn.test) v.1.3.5, el cual incluye el análisis previo Kruskal-Wallis (Dinno, 2017).

A continuación, en la Figura 5 se puede observar un diagrama que resume la metodología empleada en este trabajo.

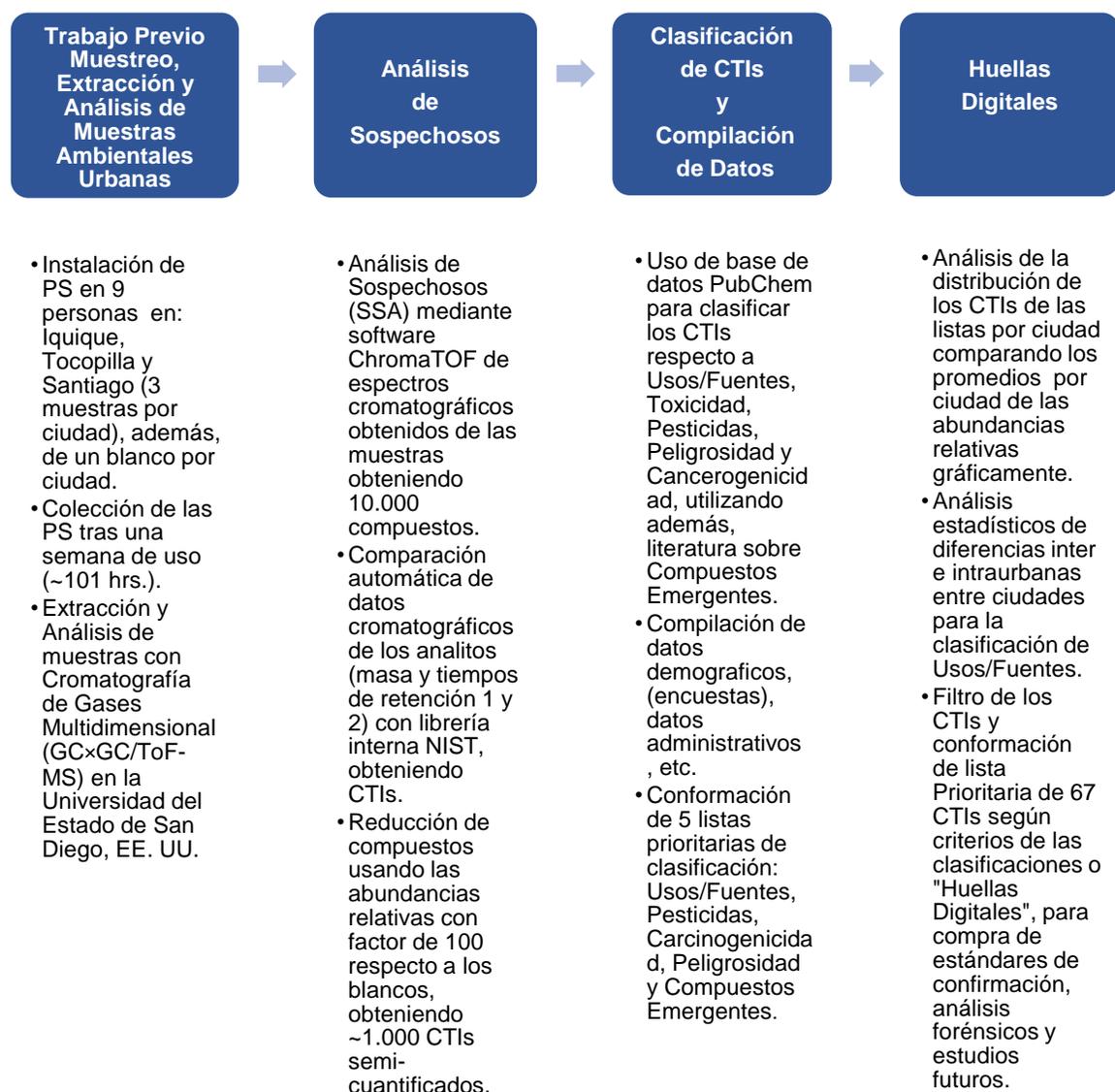


Figura 5 Diagrama Resumen de la Metodología.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Detección de CTIs mediante Análisis de Sospechosos

En la Figura 6 se presentan los cromatogramas GC x GC con los resultados obtenidos de las muestras recolectadas en Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

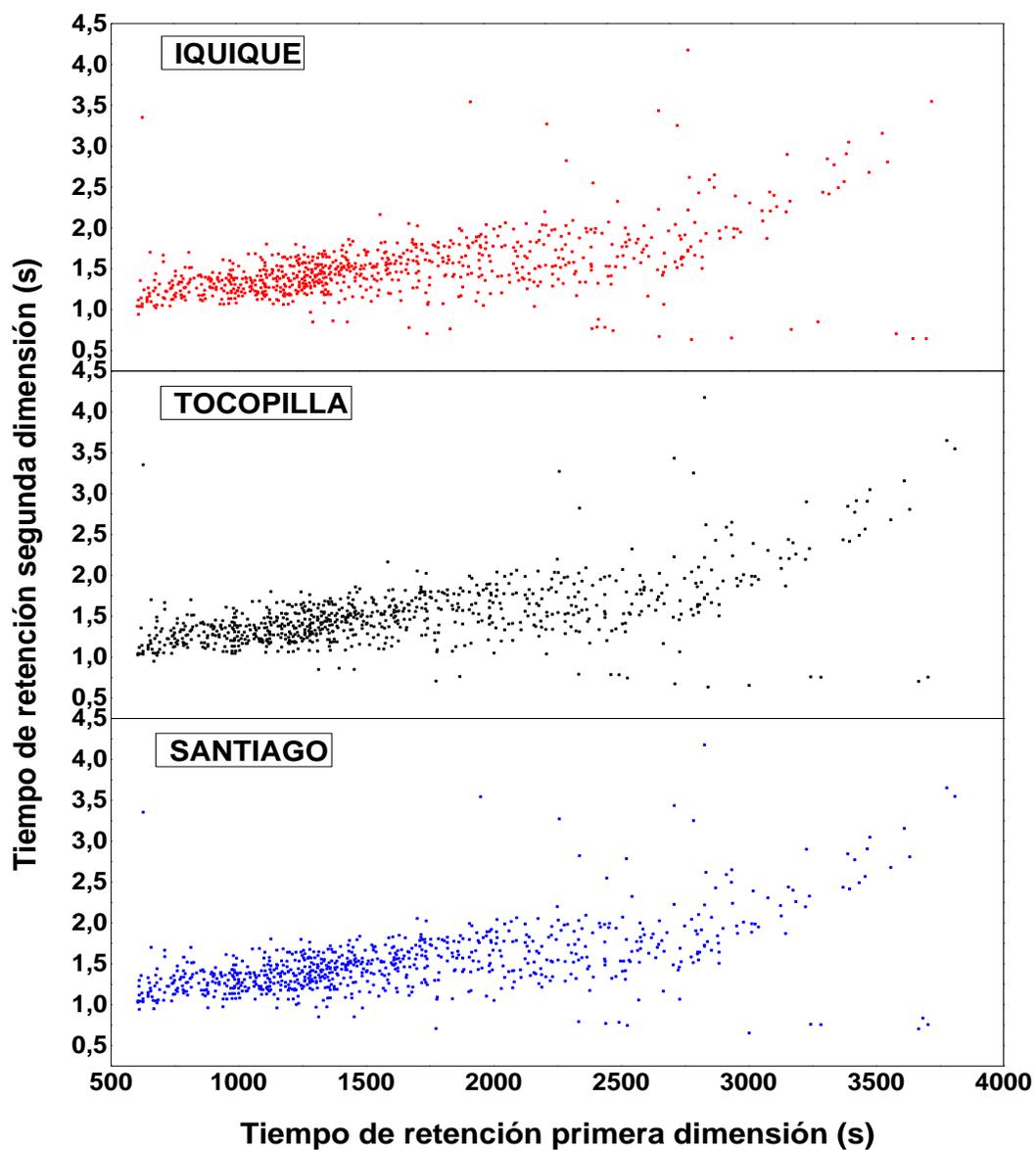


Figura 6 Cromatogramas de los CTIs detectados mediante cromatografía de gases multi-dimensional (GCxGC/ToF-MS) para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST) en verano de 2019.

La Figura 6 contiene los valores obtenidos en cada columna para los CTIs detectados en las ciudades, computando un total de 875 CTIs distintos; distribuidos en: Iquique [764], Tocopilla [768] y Santiago [779]. Al reducir a sólo los CTIs detectados en común para todas las ciudades, se encontraron 658, equivalente a un 75,2% del set total de datos. Por esta razón, los cromatogramas no muestran diferencias visuales claras entre las ciudades; generalmente los CTIs se localizan en tiempos de retención medios en la primera dimensión entre 1.600 y 2.600 s., y en tiempos de retención bajos en la segunda dimensión entre 1,0 y 2,0 s.

3.2. Semi-Cuantificación de CTIs

Las concentraciones relativas presentadas no reflejan concentraciones ambientales, sino más bien, la concentración en los gramos de silicona que actúa como fase receptora luego de un tiempo de exposición acumulado. Algunos de los CTIs obtenidos presentaron “duplicados” o más estructuras repetidas, a causa de que distintas moléculas pueden tener iones de fragmentación idénticos, pero tiempos de retención diferentes (ej. isómeros). Puesto que las nomenclaturas resultantes de los CTIs son obtenidas de forma automatizada comparando con la librería interna (NIST 2011), éstas pueden presentar numerosas respuestas, es decir, que hay altas posibilidades de coincidencias (con distinta nomenclatura para un mismo compuesto), y sólo es posible la diferenciación de identidad mediante el uso de estándares auténticos.

Las concentraciones individuales de los CTIs de todas las muestras fueron corregidas respecto a la de los blancos (factor de 100 veces su valor) y los que resultaron menores a 0 fueron tratados como no detectados (ND). La presencia y abundancias relativas obtenidas permiten observar la variabilidad individual entre todas las muestras; sin embargo, el principal enfoque de este proyecto consiste en identificar posibles

diferencias del Exposoma entre ciudades chilenas. En consecuencia, aunque se utilizan datos de individuos es necesario agruparlos según los centros urbanos para buscar posibles marcadores/indicadores químicos diferenciales de contaminación contrastando así ciudades pertenecientes a un mismo país mediante una lista de priorización de acuerdo con los criterios de peligrosidad química desarrollados en este seminario.

3.3. Priorización

3.3.1. Clasificación por Usos/Fuentes

En esta clasificación se utilizaron los valores individuales de los CTIs de cada muestra para calcular las abundancias relativas promedio, desviaciones estándar y coeficientes de variación (CV) de las categorías de usos/fuentes para cada ciudad; los resultados se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7 Abundancia relativa, desviación estándar y coeficiente de variación (%) para compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación por Usos/Fuentes general en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

Ciudad	IQ	TC	ST	IQ	TC	ST	IQ	TC	ST
Uso/Fuente	Abundancia Relativa			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación (%)		
Productos de Consumo	461,811	415,943	366,886	88,109	74,760	57,094	19	18	16
Productos Industriales	90,859	97,433	134,957	47,213	83,321	61,694	52	86	46
Productos Naturales	41,094	120,151	78,521	2,576	98,420	33,061	6	82	42
Productos de Combustión	27,814	10,869	26,062	18,261	6,874	6,078	66	63	23
Plastificantes	224,907	112,674	157,415	91,157	73,855	122,331	41	66	78
Otros	77,491	78,885	149,580	5,680	12,432	74,360	7	16	50
Desconocidos	48,853	58,756	42,791	3,449	39,000	10,139	7	66	24

Los resultados de la Tabla 7 pueden ser comparados entre ciudades para el mismo grupo (ej. productos industriales en ST vs. productos industriales en IQ), pero no pueden ser comparados entre grupos de la misma ciudad (ej. productos de consumo vs productos naturales) debido a que estas diferencias pueden también ser producto de la afinidad de las pulseras hacia cierto grupo en particular (Manzano y col., 2019).

En la Tabla 7, se puede observar que se presentan muchas diferencias al comparar los valores según cada categoría (ej. productos naturales y productos industriales). Además, hay que considerar que, si bien se comparan las ciudades respecto a categorías, mediante su abundancia relativa dadas por la sumatoria de CTIs individuales, las identidades estructurales de los CTIs pueden no ser las mismas entre todas las muestras; por lo tanto, estos resultados dependen de la presencia o ausencia de los CTIs en cada centro urbano.

El color rojo más intenso corresponde al valor más alto de abundancia relativa promedio entre las ciudades, se observan mayores abundancias relativas para IQ, seguido de ST y TC. Por otro lado, la mayoría de las abundancias relativas más altas entre las ciudades tienen también las desviaciones y CV más altas (productos de consumo en IQ, productos naturales en TC, productos de combustión en IQ, otros en ST y desconocidos en TC), dificultando así la interpretación de las diferencias observadas.

A continuación, en la Tabla 8 se presentan los resultados de los distintos análisis no paramétricos aplicados en las categorías de usos/fuentes.

Tabla 8 Análisis no paramétricos: Kruskal-Wallis, Dunn (post-hoc) y U Mann Whitney, para CTIs según la Clasificación por Usos/Fuentes general en ciudades de Chile: IQ, ST y TC.

Análisis	Kruskal-Wallis			Dunn		
	Uso/Fuente	χ^2	Grados de libertad	Valor p	Ciudades	Valor p
Productos de Consumo	2,222	2,0	0,330	Santiago	Iquique	0,068*
Productos Naturales	4,267	2,0	0,120	Santiago	Iquique	0,037**
				Tocopilla	Iquique	0,037**
Productos de Combustión	3,289	2,0	0,190	Tocopilla	Iquique	0,051*
				Tocopilla	Santiago	0,068*
Plastificantes	2,756	2,0	0,250	Tocopilla	Iquique	0,051*

*: $0,100 > p > 0,050$: diferencias marginales;

** : $p < 0,050$: diferencias significativas

En la Tabla 8, sólo fueron incluidos los resultados asociados a diferencias significativas o marginales. Los resultados del análisis Kruskal-Wallis no muestran diferencias significativas entre las 3 ciudades. Sin embargo, en la prueba Dunn, si se presentan diferencias significativas para comparaciones entres pares de ciudades. Se observan diferencias marginales en productos de consumo (ST vs. IQ), productos de combustión (TC vs. IQ y TC vs. ST) y plastificantes (TC vs. IQ), no obstante, para TC vs. IQ en ambos casos el valor p (0,051) es muy cercano al de diferencias significativas. Además, en productos naturales se observan diferencias significativas entre ST vs. IQ y TC vs. IQ. En este nivel de generalidad de usos/fuentes, se observan más diferencias entre TC vs. IQ, que en las demás combinaciones posibles.

A continuación, en la Figura 7 se presentan los resultados obtenidos de la Tabla 7 y Tabla 8, para facilitar la interpretación visual de las diferencias observadas en las distintas ciudades de Chile respecto a categorías de usos/fuentes.

Clasificación por Usos/Fuentes

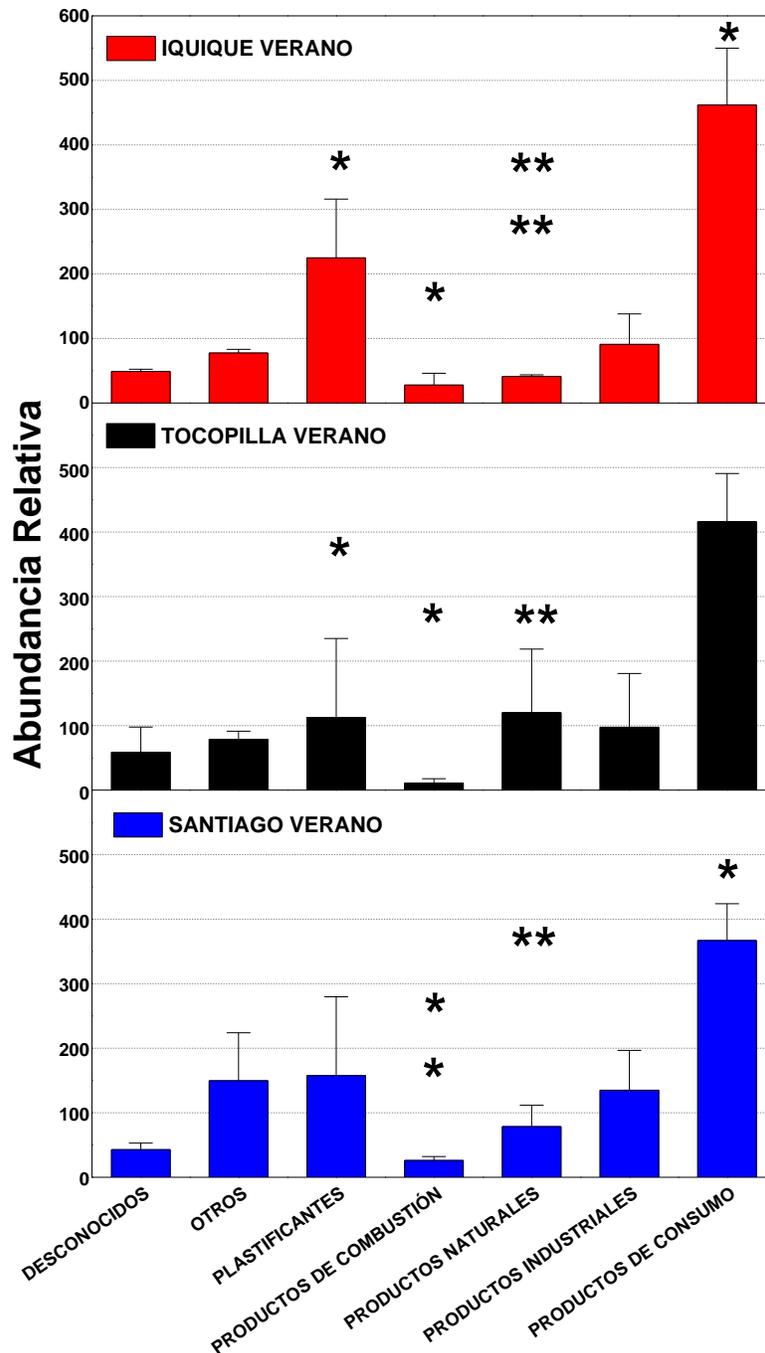


Figura 7 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación por Usos/Fuentes para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

*: $0,100 > p > 0,050$: diferencias marginales; **: $p < 0,050$: diferencias significativas

En la Figura 7 se muestra la abundancia relativa de los grupos de usos/fuentes para cada ciudad. En la categoría de productos de consumo, la ciudad de IQ presenta la abundancia relativa más alta seguida por TC y ST; respectivamente. En los plastificantes Iquique tiene la IQ abundancia relativa más alta, seguida por ST y TC respectivamente. En las clasificaciones productos industriales y otros, la ciudad de ST presenta los mayores valores, seguida por TC e IQ en ambos casos. En productos naturales la ciudad de TC tiene la mayor abundancia relativa, seguida por ST e IQ respectivamente. La ciudad de TC tiene la mayor abundancia relativa en la clasificación de desconocidos, seguida por IQ y ST respectivamente. Finalmente, en productos de combustión la ciudad de IQ tiene la mayor abundancia relativa, seguida por ST y TC respectivamente.

Para los grupos específicos, el detalle de los resultados puede observarse en el Anexo 2. En general ST presenta el mayor número de abundancias relativas más altas, seguida por IQ y TC respectivamente. El CV muestra que en general la variabilidad es alta, superando incluso el 100% para algunas categorías (preservantes, biocidas, combustibles/lubricantes, pinturas/revestimientos, retardantes de llama, ISR). En total se encontraron diferencias en la prueba Dunn en 3 categorías de los productos de consumo y en 2 de los productos industriales, que a diferencia de los productos de consumo sólo presentó diferencias a este nivel de detalle. Si se considera las diferencias significativas encontradas en las demás categorías (Tabla 8), se observa que hay: 2 diferencias entre TC vs. ST (productos de combustión y medicinas), 4 diferencias entre ST vs. IQ (productos naturales, saborizantes, retardantes de llama e ISR) y 6 diferencias entre TC vs. IQ (medicinas, limpieza, retardantes de llama, productos naturales, productos de combustión, plastificantes).

A continuación, en la Tabla 9 se observan algunos de los CTIs detectados en cada categoría que presentaron mayores abundancias relativas respecto a su grupo.

Tabla 9 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación de Usos/Fuentes.

#	Grupo	Compuesto	CAS
1	Saborizantes	2,3-Dihidro-1,8-cineol	92760-25-3
		Cafeína	58-08-2
		Etil trans-2-pentenoato	24410-84-2
2	Fragancias	2,6-Dimetil-7-octen-2-ol	18479-58-8
		Gamma undecalactona	104-67-6
		2-Metilbutil salicilato	51115-63-0
3	Limpieza	Metil palmitato	112-39-0
		1-Dodecanol	112-53-8
		Mentenil cetona	31375-17-4
4	Cosméticos	Ácido dodecanoico	143-07-7
		Oxibenzona	131-57-7
		Isopropil palmitato	142-91-6
5	Medicinas	3,4-Metilendioxfenil acetona	4676-39-5
		Ácido (Z,Z,Z)-8,11,14-eicosatrienoico	1783-84-2
6	Biocidas	Benzoato de bencilo	120-51-4
		N-propil benzamida	10546-70-0
		Feniletil benzoato	94-47-3
7	Preservantes	1,2-Diacetato glicerol	102-62-5
		α -Tocoferil acetato	58-95-7
8	Retardantes de Llama	Trifenil fosfato	115-86-6
		Tris(2-butoxi-etanol) fosfato	78-51-3
		Isodecildifenil fosfato	29761-21-5
9	Intermediarios/Sub-productos/Residuos (ISR)	Docosano	629-97-0
		Glicerol tricaprilato	538-23-8
		Octadecano	593-45-3
10	Resinas/Papel	2-(Hidroximetil)-2-metil-1,3-propanediol	77-85-0
11	Adhesivos/Sellantes	Bis(2-etilhexil) adipato	103-23-1
		Ácido pentadecanoico	1002-84-2
		Ácido palmitoleico	2091-29-4
12	Pinturas/Revestimientos	2-(2-Butoxi-etoxi) etil acetato	124-17-4
		N-butil ftalimida	1515-72-6
		Dibutil maleato	105-76-0
13	Combustibles/Lubricantes	Tetradecano	629-59-4
		Ácido Hexadecanoico	57-10-3
		β -Farneseno	502-61-4
14	Tinturas/Pigmentos	(1-Hidroxiciclohexil) fenilmetanona	947-19-3
		10,18-Bisnorabieta-8,11,13-trieno	32624-67-2
		1-(2-metil-1-ciclopenten-1-il) etanona	3168-90-9
15	Productos de Combustión	6,7-Dietil-1,1,4,4-tetrametiltetralina	55741-10-1
		1,2,3-Trimetil-4-[(E)-prop-1-enil]naftaleno	26137-53-1
		2-Etenil-1,1-dimetil-3-metilenciclohexano	95452-08-7
16	Plásticos	Dietil ftalato	84-66-2
		Diisobutil ftalato	84-69-5
		Tributil acetilcitrato	77-90-7

17	Productos Naturales	2-Metil tridecano	1560-96-9
		Nonadecano	629-92-5
		Tricaprin	621-71-6
18	Otros	[2,4,4-trimetil-3-(2-metilpropanoiloxi)pentil] 2-metilpropanoato	74381-40-1
		2,2,4,4,6,8,8-Heptametilnonano	4390-04-9
		(Z)-11-Pentadecenol	SI*
19	Desconocidos	Isopropilfenil difenil fosfato	28108-99-8
		Pentadecil benzoato	SI*
		5-Isopropiliden-6-metildeca-3,6,9-trien-2-ona	SI*

SI*: sin información

En la Tabla 9 se pueden observar los CTIs obtenidos en las distintas categorías de la clasificación por usos/fuentes. Algunos de estos CTIs son conocidos por presentar usos específicos dentro de sus categorías, por ejemplo, en saborizantes: el 2,3-dihidro-1,8-cineol da sabor a laurel; en biocidas: el benzoato de bencilo es un acaricida, N-propil benzamida es un herbicida; en tintas y pigmentos: 1-(2-metil-1-ciclopenten-1-il) etanona corresponde a tintas; en sellantes y adhesivos: el bis(2-etilhexil) adipato es un aditivo de plásticos.

3.3.2. Clasificación de Pesticidas: Ley FIFRA

Los resultados obtenidos pueden tener distinta connotación dependiendo del enfoque que se requiera utilizar, ya que están basados en evaluaciones de riesgo que ocupan datos de diversa índole, con ventaja en la entrega de información ocupacional.

A continuación, en la Tabla 10 se presentan los 21 CTIs que resultaron registrados como pesticidas, contemplándose en él información respecto a rutas de exposición, nivel de preocupación sobre toxicidad, exposición humana y ambiental.

Tabla 10 Clasificación, tipo y estado del uso de pesticidas tentativamente identificados (CTIs) obtenidos según la Ley Federal de Insecticidas, Fungicidas y Rodenticidas (FIFRA).

#	Compuesto	Abreviación	Grupo FIFRA	Tipo de Pesticida	Estado FIFRA
1	Dietiltoluamida	DEET	A	Insecticida	Activo
2	Fenitrotión	FNT	A	Insecticida (Acaricida)	Activo
3	o-Hidroxibifenil	O-HBP	B	Fungicida; Antimicrobial	Activo
4	Butoxipiperonil	PBO	B	Insecticida; Fungicida; Rodenticida; Antimicrobial	Activo
5	Tetrametrina	TM	B	Insecticida	Activo
6	Terbutilazina	TA	B	Herbicida (Alguicida)	Activo
7	Triclosán	TCN	B	Insecticida; Fungicida; Antimicrobial	Activo
8	Cipermetrina	CMT	B	Insecticida (Acaricida)	Activo
9	Dimetil ftalato	DMPth	C	NC*	Cancelado
10	Dibutil ftalato	DBPth	C	NC*	Cancelado
11	Polipropilen glicol	PPG	C	Insecticida	Cancelado
12	α -Terpineol	α -TPL	C	Insecticida; Fungicida; Antimicrobial	Cancelado
13	Propilen glicol	PG	C	Insecticida; Fungicida; Antimicrobial	Activo
14	Ácido oleico	OA	D	Insecticida; Fungicida; Antimicrobial; Rodenticida; Herbicida	Cancelado
15	Alcohol Bencílico	BNOH	D	Insecticida; Fungicida	Cancelado
16	Metilparabeno	MPB	D	NC*	Cancelado
17	Propilparabeno	PPB	D	NC*	Cancelado
18	Acetato de etilo	EtAc	D	Insecticida; Herbicida; Antimicrobial	Cancelado
19	1-Dodecanol	1-DOH	D	Insecticida; Herbicida	Activo
20	(E)-Cinamaldehido	CAD	NC*	Insecticida (Cebo)	Activo
21	Farnesol	FL	NC*	Insecticida	Activo

NC*: no clasificado

En la Tabla 10 es apreciable la vasta gama de aplicaciones que pueden tener los plaguicidas de estos resultados; y que no sólo sirven para uso agrícola en el cultivo de alimentos afectando la salud vía ingestión directa, sino que, muchos tienen propiedades desinfectantes y sanitizantes de uso común en ambientes interiores domiciliarios o laborales, donde mayor tiempo del día transcurre el ser humano y por lo tanto estaría expuesto constantemente mediante las vías dérmica y de inhalación.

En general, se puede observar que, aunque estas clasificaciones también aplican y se basan en aspectos ecológicos, el factor determinante radicaría en los efectos en

humanos; es decir, los CTIs clasificados en la Lista A son prioritarios por su potencial ingesta en alimentos y también por un uso dérmico potencialmente alto. Su utilidad, además de capturar los peligros intrínsecos a las propiedades fisicoquímicas y estructurales de los compuestos, incluyen el concepto de riesgo basado en la exposición.

Algunas estructuras químicas de los CTIs detectados en esta clasificación se presentan en el Anexo 3.

La dietiltoluamida (DEET) es miembro de las benzamidas y un insecticida de amplio uso mundial, con más de 225 productos que lo contienen (Brown, & Hebert, 1997; Fradin, 1998). Actualmente, es uno de los pocos pesticidas aplicables en piel y/o ropa; por lo que sus patrones de exposición son inusuales (EPA, 2021). Debido a su gran reactividad con la luz, su persistencia en el ambiente es baja, por tanto, existen pocos datos sobre el DEET en aire exterior (EPA, 2021).

El pesticida fenitrotión (FNT) es un tiofosfato de nitrobenzono, usado como insecticida contra hormigas y cucarachas. Principalmente, es aplicado en alimentos como el gluten de trigo (EPA, 2021).

El o-hidroxibifenil (O-HBP) es miembro de los hidroxibifenilos, actualmente hay 120 productos activos que contienen a este compuesto y sus sales registradas. El O-HBP se aplica tanto en sitios residenciales, como también en exteriores (EPA, 2021).

El butoxipiperonil (PBO) es un benzodioxol y se ha utilizado desde la década de 1950 (EPA, 2021). Existen más de 1.500 productos registrados y que son tanto de uso residencial como de exterior. Es un compuesto que presenta toxicidad y se sospecha que causa anorexia, carcinogénesis, convulsiones e irritación dérmica, así como daño hepático y renal (EPA, 2021).

La tetrametrina (TM) es una ftalimida, maleimida y éster ciclopropanocarboxilato, registrado en 1968. Se utiliza en áreas residenciales e industriales, mediante aerosoles y nebulizadores. Además, es aplicable sobre ropa y mascotas (acaricida) (EPA, 2021).

La terbutilazina (TBA), una diamino triazina clorosustituida, fue registrada en 1975; es utilizado como microbicida y microbiostático, para controlar la formación de lodos. Además, es aplicado en sistemas de enfriamiento de agua comerciales e industriales, estanques, fuentes y acuarios ornamentales residenciales y comerciales (EPA, 2021).

El triclosán (TCN) es un éter aromático policlorado, que fue registrado por la EPA en 1969; actualmente se encuentra regulado tanto por la EPA (preservantes) como por la FDA (cuidado personal). El TCN es utilizado como bacteriostático, fungistático, y desodorizante (EPA, 2021).

La cipermetrina (CMT) es un piretroide sintético y se encuentra registrada para uso en sitios industriales, comerciales y residenciales. La CMT actúa provocando neurotoxicidad en insectos y mamíferos (EPA, 2021).

El dimetil ftalato (DMPth) tiene muchos usos en: propulsores sólidos de cohetes, plásticos y repelentes de insectos (EPA, 1987). Antiguamente se utilizaba como repelente de moscas en caballos, vacas, y como repelente de sanguijuelas (EPA, 1998).

El dibutil ftalato (DBPth) ha presentado, solamente en animales, efectos moderados por exposición mediante inhalación y efectos mínimos por exposición oral (ATSDR, 1990; RTECS, 1993; EPA, 1998).

El propilen glicol (PG) es utilizado como sanitizador de animales y aire, además, es un pesticida de aplicación general, es decir, sirve para sitios domiciliarios, institucionales, comerciales, e industriales (EPA, 2021).

El polipropileno glicol (PPG) fue registrado en 1960, se utilizaba para repeler insectos voladores y rastreros; además, era aplicado en mascotas como caballos o áreas habituales del animal; (EPA, 1998).

El α -terpineol (α -TPL) es un monoterpenoide y un químico comercial importante. Es uno de los compuestos más frecuentemente utilizados en fragancias, jabones, perfumes y cosméticos (EPA, 1998).

El ácido oleico (OA) es un ácido graso de cadena larga. El OA es un compuesto potencialmente tóxico: asociado con varias enfermedades conocidas como esquizofrenia, diabetes gestacional y trastornos metabólicos innatos (EPA, 1998).

El 1-dodecanol (1-DOH) es un alcohol alifático y está registrado como feromona/atrayente sexual de insectos (lepidópteros) en perales y manzanos, cuyas propiedades de volatilidad lo vuelven óptimo para su función. Además, presenta rápida degradación fotolítica en el aire (EPA, 2021).

El (E)-cinamaldehído (CAD) fue registrado en 1994, es el compuesto que le da sabor y olor a la canela. El CAD es utilizado como atrayente para gusanos de raíces del maíz y sus escarabajos; también, como repelente para perros y gatos, y para controlar hongos e insectos (EPA, 2021).

El farnesol (FL) es un sesquiterpeno, está presente en plantas como la rosa y la citronela; además, ha sido aislado de ácaros hembra presumiéndose su acción como feromona. El FL se sintetiza en laboratorios y es utilizado combinado con acaricidas como spray foliar en plantas ornamentales y de cultivos agrícolas (EPA, 2021).

A continuación, en la Figura 9, se presentan los resultados obtenidos para la distribución y frecuencia de las categorías FIFRA en cada ciudad.

Clasificación de Pesticidas FIFRA

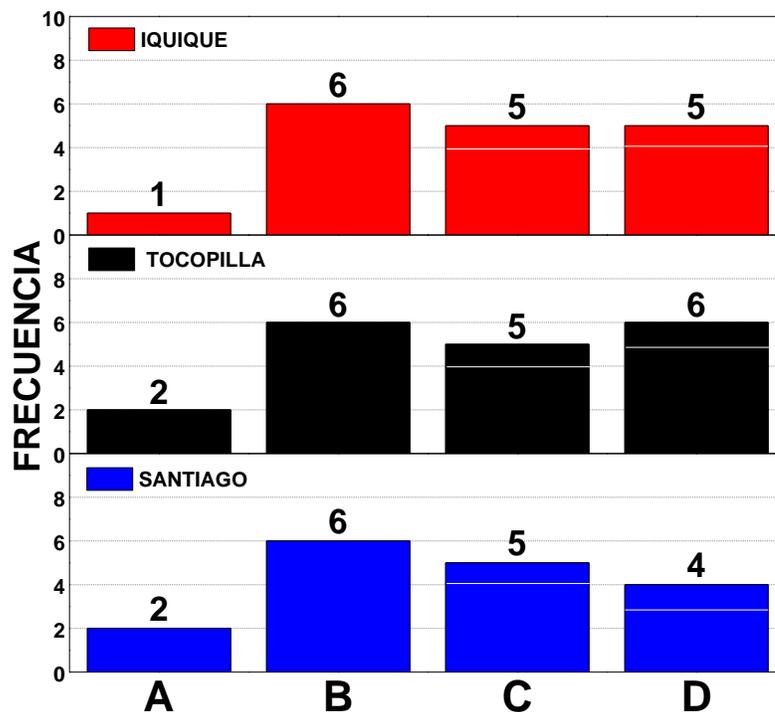


Figura 8 Distribución de CTIs bajo la Clasificación de Pesticidas FIFRA para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST). Clasificaciones: A (Alta exposición y presente en alimentos); B (Alta preocupación); C (Mediana preocupación); D (baja preocupación). La línea blanca representa el número de pesticidas "cancelados".

En la Figura 8, se observa que la Lista A (compuestos con altos niveles de exposición o que están en alimentos), es la clase con menos CTIs, equivalente al 11%; con una frecuencia de 2 en TC y ST con los mismos insecticidas (FNT y DEET). En cambio, en IQ sólo se detectó DEET, el cual es el plaguicida de mayor uso en la actualidad. La Lista B (alta preocupación) presenta igual frecuencia de 6 CTIs en todas las ciudades: O-HBP, PBO, TM, TA, TCN y CMT; en esta clasificación hay 3 de los 7 antimicrobiales detectados. Varios de estos compuestos corresponden a pesticidas controversiales cuya toxicidad sigue siendo estudiada debido a su amplio uso. En el caso de la Lista C (mediana preocupación), se observan los mismos cinco pesticidas en todas las ciudades (DMPth, DBPth, PG, PPG y α -TPL), de los cuales 4 están "cancelados". Finalmente, la Lista D presenta 6 pesticidas y 5 de ellos están "cancelados". En ST se

detectaron 4 pesticidas: metilparabeno (MPB), propilparabeno (PPB) y acetato de etilo (EtAc), 1-dodecanol (1-DOH); en IQ hay 5, incluyendo al OA, el cual tiene actividad rodenticida; por lo tanto, es de gran interés; mientras que en TC se observan 6 pesticidas, incluyendo al BNOH, el cual sólo fue detectado en una muestra en TC.

A continuación, en la Figura 9 se presentan las distribuciones de los tipos de pesticidas y frecuencias entre los CTIs presentes en las ciudades.

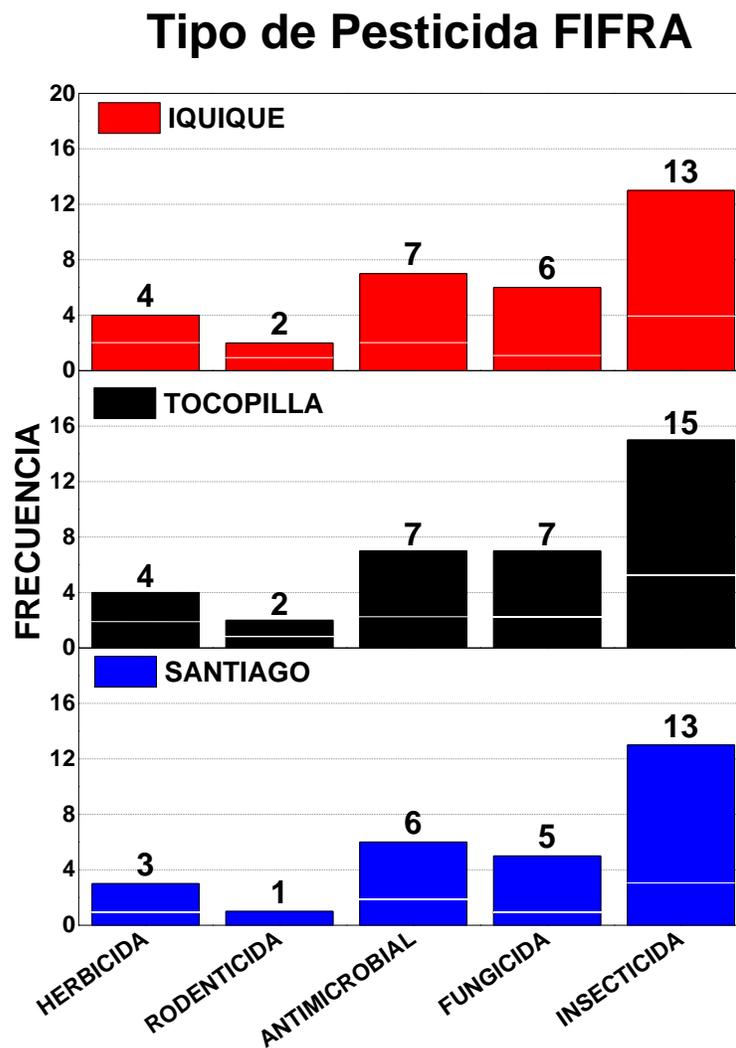


Figura 9 Distribución de los CTIs clasificados según tipos de pesticidas por la FIFRA detectados en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST). La línea blanca representa el número de pesticidas “cancelados”.

En la Figura 9 se observa que los insecticidas resultaron ser el tipo de plaguicida predominante en las muestras colectadas, presentando el mayor número de CTIs en comparación a las demás categorías (15 en total). Además, 2 de los insecticidas incluidos no están bajo ninguna de las listas anteriores. Es de notar que CAD es el único insecticida mencionado específicamente como cebo. En ST se detectaron 13 insecticidas: PPG, α -TPL, CAD, 1-DOH, DEET, TCN, EtAc, CMT, FL, PBO, TM, FNT y PG, con 3 “cancelados” (PPG, α -TPL y EtAc); también, en IQ se observan 13 insecticidas: pero con 4 “cancelados” (incluyendo al OA en vez de FNT); y finalmente TC presenta los 15 insecticidas totales, con 5 “cancelados” (incluyendo al BNOH). Se añade que FNT y CMT, ambos fueron mencionados específicamente como acaricidas. La segunda mayor clasificación corresponde a los antimicrobiales con 7 CTIs en total. En ST se observan 6 antimicrobiales: O-HBP, TCN, EtAc, PBO, PG y α -TPL, de los cuales 2 están “cancelados” (α -TPL y EtAc); en IQ y TC se detectaron los mismos 7 antimicrobiales, con 3 “cancelados” (incluyendo al OA). La tercera mayor clasificación corresponde a los fungicidas y se observan 7 CTIs en total. En ST se detectaron 5 fungicidas: O-HBP, TCN, PBO, PG y α -TPL, con 1 CTI “cancelado” (α -TPL); en IQ hay 6 fungicidas, con 2 “cancelados” (incluyendo al OA) y finalmente en TC se detectaron 7 fungicidas con 3 “cancelados” (incluyendo al BNOH).

La penúltima categoría corresponde a los herbicidas, se observan un total de 4 CTIs. En ST fueron detectados 3 herbicidas: 1-DOH, EtAc y TA, con 1 “cancelado” (EtAc); en IQ y TC se observan los mismos 4 herbicidas, con 2 “cancelados” (incluyendo al OA). Es de notar que TA es el único herbicida mencionado específicamente como un alguicida. Finalmente, los rodenticidas fueron los pesticidas de menor presencia con un total de 2 CTIs. En ST sólo se presenta un rodenticida: PBO; en IQ y TC se detectaron 2 rodenticidas, con 1 “cancelado” (incluyendo al OA).

3.3.3. Clasificación de Peligrosidad

En la Figura 10 se presentan los resultados de la clasificación de peligrosidad química según el Sistema Globalmente Armonizado (GHS), visualizándose las frecuencias y distribuciones de las categorías en las distintas ciudades.

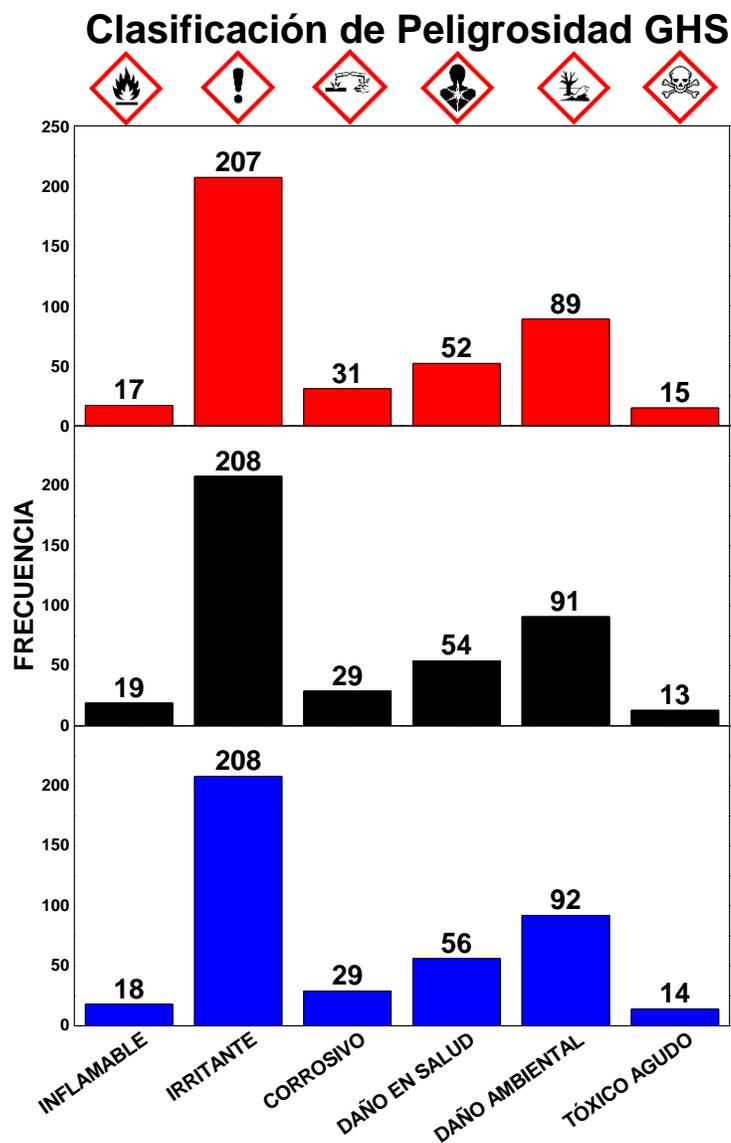


Figura 10 Distribución de CTIS obtenidos bajo la Clasificación de Peligrosidad (GHS) detectados en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

Se observa en la Figura 10, que el número de CTIs involucrados por ciudad no superaría los 400 (considerando que cada molécula puede tener varias categorías a la vez), por lo que menos de la mitad de los CTIs obtenidos estaría bajo esta clasificación. Esto es señalado debido a la gran cantidad de CTIs sin información de peligrosidad alguna, aun cuando se encontrarían dentro de las abundancias relativas altas.

Se puede observar que cada ciudad presenta una distribución única y característica considerando la frecuencia de todas las categorías; sin embargo, son pocas las diferencias numéricas entre las ciudades evidenciándose un patrón de distribución similar de los CTIs. Esto se puede deber a que la clasificación de peligrosidad GHS se enfoca en sustancias comerciales e industriales, y por tanto tendrían un amplio espectro de uso. Aunque estos números sean similares, no quiere decir que son los mismos CTIs.

La categoría con mayor frecuencia para todas las ciudades es la de irritantes; la cual, puede ser para distintas vías de exposición (respiratoria, en ojos, por inhalación, por tragar y por dermis); detectándose la misma cantidad de CTIs en ST y TC (208) y sólo uno menos en IQ (207). La segunda mayor categoría es de daño o peligro ambiental, observándose mayoritariamente en ST (92), seguida por TC (91) y finalmente IQ (89). Esta categoría no fue considerada relevante para este estudio porque los efectos se producen sólo en la matriz agua y enfocado en el daño hacia organismos acuáticos, lo que no se relaciona suficientemente con el contexto de priorización de contaminantes ambientales urbanos. Si bien, en las ciudades del norte podrían ser más relevantes debido a que son ciudades costeras cuya población consume productos marinos habitualmente, el daño evaluado es explícitamente en estos organismos y no quiere decir que produzcan algún efecto en la salud humana de manera directa. La tercera mayor categoría es la de daño o peligro en la salud humana, detectándose en mayor número

en ST (56), seguida por TC (54) y en último lugar IQ (52). La cuarta categoría corresponde a CTIs corrosivos, que pueden afectar superficies y también la piel o vías respiratorias, observándose igual número en ST y TC (29), ambas en menor cantidad que en IQ (31). La penúltima categoría corresponde a CTIs inflamables, detectándose mayoritariamente en TC (19), seguida por ST (18) y finalmente IQ (17). Finalmente, la última categoría corresponde a tóxicos agudos, observándose mayoritariamente en IQ (15), seguida por ST (14) y finalmente TC (13).

Posteriormente, la categoría de peligros para la salud humana fue analizada, filtrando y eliminando los CTIs que sólo presentaron efectos de carácter agudo. A pesar de que, el daño en la salud de carácter agudo puede presentar ciertas ventajas al analizar los mecanismos de toxicidad de las moléculas, para el objeto de este estudio no fueron consideradas relevantes; debido a que se quieren detectar los principales efectos producidos de los contaminantes urbanos a largo plazo que afecten a la población general y no por exposiciones puntuales. Se identificaron los siguientes efectos de carácter crónico: carcinogénesis, daño en órganos por exposición prolonga o repetitiva, defectos genéticos (mutagenicidad) y toxicidad para la reproducción (infertilidad y daño fetal).

A continuación, en la Tabla 11 se presentan los resultados de los CTIs obtenidos en la categoría de daño en la salud con efectos crónicos de la clasificación GHS.

Tabla 11 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) para la categoría prioritaria crónica de Daño en la Salud bajo la Clasificación de Peligrosidad (GHS).

#	Compuesto	Daño en la Salud
1	Cloruro de bencilo	Causa daño en los órganos por exposición prolongada o repetitiva; Puede causar cáncer
2	Hidrocortisona 21-acetato	Causa daños a los órganos por exposición prolongada o repetitiva; Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto
3	Terbutilazina	Causa daños a los órganos por exposición prolongada o repetitiva
4	Cipermetrina	
5	Cumarina	
6	Decametilciclopentasiloxano	
7	Butoxipiperonil	
8	2,6-diclorobifenil	
9	2,2-dimetoxi-1,2-difeniletanona	
10	Dibutil maleato	
11	3,3',4-triclorobifenil	
12	Quinolina	Puede causar cáncer; Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad)
13	2,2,4,4,6,8,8-heptametil nonano	Puede causar cáncer
14	4,4'-metilenebis(2-metilbencenamina)	
15	Monobutil ftalato	Puede causar infertilidad o dañar al feto
16	2-etilhexil benzoato	
17	Bis(2-etilhexil) iso-ftalato	
18	Trembolona	
19	Dibutil ftalato	Puede causar daño al feto, sospechoso de causar infertilidad
20	Di-isobutil ftalato	
21	Tetrahidro-2-furanometanol	
22	Bencil butil ftalato	
23	Metil eugenol	Sospechoso de causar cáncer; Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad)
24	Estragol	
25	Tetrametrina	Sospechoso de causar cáncer
26	5-propil-1,3-benzodioxol	
27	1-metilfenantreno	
28	Tris(1,3-dicloroisopropil) fosfato	
29	Tetradeciloxirano	
30	Almizcle cetona	
31	4-(t-butil) benzaldehído	Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto
32	Lilial	
33	4-metilanol	
34	Tri(2-etilhexil) trimelitato	
35	Ciclamal	
36	Di-isooctil ftalato	
37	Bis(2-etilhexil) adipato	

En la Tabla 11 se observan los CTIs detectados con efectos crónicos en la salud humana, estos resultados fueron ordenados según el nivel de certidumbre y la cantidad de efectos demostrados en cada CTI. Finalmente, se priorizó según los tipos de peligros para los CTIs que no tuvieron más de un efecto y que presentaron igual nivel de certidumbre: carcinogénesis y toxicidad para la reproducción; otorgando más importancia al primero debido a la evidencia de ser la principal causa de muerte del mundo (WHO, 2022).

3.3.4. Clasificación de Carcinogenicidad

En la Tabla 12 se presentan los resultados para los CTIs clasificados por carcinogenicidad según los estándares IARC y EPA.

Tabla 12 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo las Clasificaciones de Carcinogenicidad IARC & EPA.

#	Compuesto	Abreviación	Grupo EPA	Grupo IARC
1	Cloruro de bencilo	BC	B2	2A
2	Quinolina	QNL	B2	2B
3	Butoxipiperonil	PBO	C	3
4	Bis(2-etilhexil) adipato	DEHA	C	3
5	Bencil butil ftalato	BBPth	C	3
6	Cipermetrina	CMT	C	NC*
7	Tetrametrina	TM	C	NC*
8	Pireno	PY	D	3
9	o-Hidroxibifenil	O-HBP	D	3
10	Dimetil ftalato	DMPth	D	NC*
11	Dietil ftalato	DEPth	D	NC*
12	Dibutil ftalato	DBPth	D	NC*
13	Terbutilazina	TA	D	NC*
14	Dietiltoluamida	DEET	D	NC*
15	Acenaftileno	ACY	D	NC*
16	Cafeína	CF	NC*	3
17	Cumarina	COU	NC*	3
18	Anhídrido succínico	SA	NC*	3
19	Colesterol	CT	NC*	3
20	Acetato de bencilo	BA	NC*	3
21	Fenitrotión	FNT	E	NC*

NC*: no clasificado

Se puede observar en la Tabla 12 los CTIs clasificados respecto a la certidumbre de causar carcinogenicidad; estos se encuentran ordenados prioritariamente utilizando ambas clasificaciones simultáneamente y considerando de mayor relevancia aquellos CTIs que presentaron evaluaciones paralelas. Cabe notar que, la mayoría de los CTIs están categorizados en los grupos “no clasificable como carcinógeno”; esto da cuenta de la falta de evidencias necesarias para concluir respecto a la potencial carcinogenicidad de un agente.

Algunos CTIs presentaron resultados semejantes en las dos clasificaciones; sin embargo, aquellos que exhiben potencial carcinogénico en una agencia y en cambio para la otra no, se debe a la aplicación de distintos enfoques metodológicos sobre las evidencias disponibles, que pueden ser utilizadas o descartadas. Por lo tanto, el hecho de que las clasificaciones para un agente difieran, no indica necesariamente contradicción.

Algunas estructuras químicas de los CTIs detectados en esta clasificación se presentan en el Anexo 4.

El cloruro de bencilo (BC) es utilizado como intermediario en la manufactura de: tintes, farmacéuticos, fragancias, saborizantes y como revelador fotográfico (EPA, 1986b). Entre todos los CTIs detectados, obtuvo la certidumbre más alta (probable carcinógeno) debido a que existen suficientes evidencias *in vivo* tanto para la EPA (IRIS, 2021), como para la IARC por tumores varios (IARC, 2021).

La quinolina (QNL) es un azaareno, utilizado como intermediario industrial (solvente), de alto volumen de producción (OECD, 2009), para la manufacturación de fármacos veterinarios y medicinas; además, de tintes (para textiles, cosméticos y alimentos), pinturas y otros químicos (Gerhartz, 1993; O’Neil, 2006; Government of Canada, 2011). La EPA se basó en evidencias de: mitogenicidad y mutagenicidad (EPA,

1985; 2021); por otro lado, la IARC determinó la existencia de suficientes evidencias *in vivo* y evidencia fuerte *in vitro* (IARC, 2021).

Los estudios de la EPA sobre PBO tienen resultados mixtos: con alimentación a dosis muy altas (*in vivo*) resultó en un aumento de tumores, sin embargo, no se detectaron aumentos en el cáncer en estudios realizados por el NTP (EPA, 2021). Por otro lado, la IARC informó que los estudios *in vivo* en PBO, resultan inadecuados para realizar una conclusión (IARC, 2021).

El bis(2-etilhexil) adipato (DEHA) es un diéster ampliamente usado en lubricantes, cosméticos y plastificantes; siendo los alimentos, la principal fuente de exposición por la migración desde envases plásticos (películas alimentarias) en carne y queso. Por otro lado, la EPA informó muestras de incidencia en tumores hepáticos en estudios *in vivo* (IRIS, 2021).

La exposición al bencil butil ftalato (BBPth) ocurre durante su producción y uso como plastificante (NIOSH, 1998). Ha sido detectado en el aire interior, agua y alimentos (Solutia, 1998; NLM, 1998). Según la evaluación de la IARC, no hay pruebas suficientes en humanos y existe evidencia limitada *in vivo* (IARC, 2021). En cambio, la EPA lo ha clasificado basado en el aumento de leucemia vía administración oral (IRIS, 2021).

La CMT se ha clasificado como un posible carcinógeno humano (oral, dérmico, inhalación), sobre la base de un aumento en la incidencia de adenomas pulmonares, y adenomas y carcinomas combinados en ratones (EPA, 2012; EPA, 2021).

La EPA concluyó que la TM cumple con los criterios de posible carcinógeno humano basado, en el aumento de la incidencia de adenomas (no cancerosos) en dosis media y alta (Cox & Jones, 1987; EPA, 2021).

El pireno (PY) corresponde a un componente principal del total de hidrocarburos poliaromáticos en el ambiente, cuya exposición se produce principalmente por inhalar

productos de combustión como el tabaco, y la ingestión de alimentos y agua contaminados por efluentes de combustión. Según la IARC el PY induce mutaciones en estudios *in vitro* e *in vivo*, sin embargo, la evidencia resulta limitada y no proporcionan evidencia de que sea cancerígeno *per se* (IARC, 2021). Así mismo, la evaluación de la EPA concluyó que la evidencia *in vivo* resulta inadecuada (IRIS, 2021).

Varios otros compuestos fueron clasificados en los grupos de menor relevancia (Grupo D y Grupo 3), en parte por falta de evidencia concluyente de su efecto cancerígeno en humanos y sus usos que son muy variados en el día a día.

A continuación, se presentan las distribuciones y frecuencias de los CTIs clasificados por ambas agencias (EPA & IARC) en la Figura 11 y Figura 12 respectivamente, para todas las ciudades.

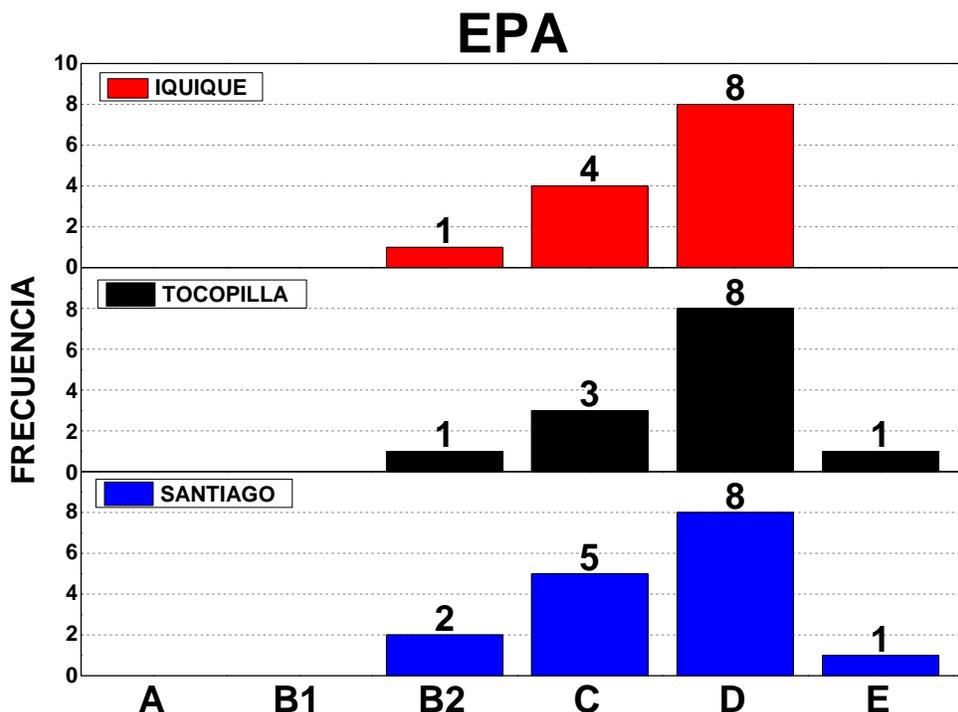


Figura 11 Distribución de los CTIs bajo la Clasificación Carcinogénica EPA. Grupos: A (Existe evidencia de ser cancerígeno); B1 (Probable cancerígeno, evidencia limitada); B2 (Probable cancerígeno, evidencia inadecuada); C (Posible cancerígeno); D (No clasificable); E (Existe

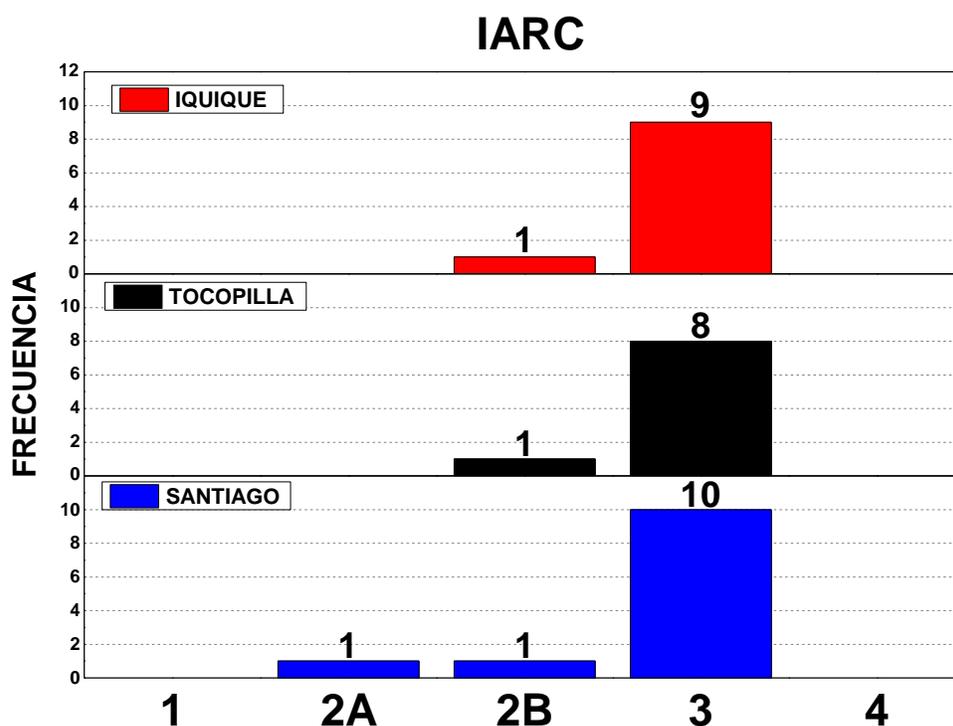


Figura 12 Distribución de los CTIs bajo la Clasificación Carcinogénica IARC. Grupos: 1 (Existe evidencia de ser carcinógeno); 2A (Probable carcinógeno); 2B (Posible carcinógeno); 3 (No clasificable); 4 (Existe evidencia de ser no clasificable como cancerígeno).

En general, se observa que, el único CTI clasificado con evidencias de no ser carcinogénico fue evaluado por la EPA (Grupo E), en cambio no se detectaron CTIs en el Grupo 4. También, en ninguna de las clasificaciones fue detectado algún CTI con evidencia de carcinogenicidad en humanos (Grupo 1 y Grupo A).

En la Figura 11 se observan las diferencias por ciudad de los CTIs regulados por la EPA. La mayoría de los CTIs se observan en el Grupo D, distribuidos de igual forma entre las ciudades, con los mismos 8 CTIs (PY, O-HBP, DMPth, DEPth, DBPth, TA, DEET y ACY). En segundo lugar, está el Grupo C, con 3 CTIs en TC (CMT, PBO y TM), con 4 en IQ (incluyendo a DEHA), y con 5 en ST (incluyendo a BBPth). En tercer lugar, está el Grupo B2, con 1 CTI en IQ y TC (BC), y 2 en ST (incluyendo a QNL). Finalmente, se detectó un sólo CTI en el Grupo E (FNT), pero para sólo 2 ciudades (ST y TC).

En la Figura 12 se observan las diferencias por ciudad de los CTIs regulados por IARC. La mayoría de los CTIs se categorizaron en el Grupo 3, con 8 CTIs en TC (DEHA, COU, O-HBP, CF, PY, CT, PBO y SA), con 9 en IQ (incluyendo al BA) y con 10 en ST (incluyendo al BBPth). Sólo se detectó 1 CTI (QNL) en el Grupo 2B, encontrándose en todas las ciudades por igual. Finalmente, sólo se detectó un CTI (BC) en el Grupo 2A y únicamente en la ciudad de ST.

En la Tabla 13 se observan la distribución de las abundancias relativas de los CTIs potencialmente cancerígenos obtenidos en todas las muestras para cada ciudad.

Tabla 13 Abundancias relativas de compuestos tentativamente identificados (CTIs) obtenidos bajo las clasificaciones de Carcinogenicidad de la IARC & EPA en Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

Ciudad		IQUIQUE			TOCOPILLA			SANTIAGO		
		IQ1	IQ2	IQ3	TC1	TC2	TC3	ST1	ST2	ST3
#	Compuesto	Abundancia relativa								
1	BC	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	0,049	0,058	0,038
2	QNL	0,276	0,200	0,150	0,519	0,166	0,040	0,031	0,231	0,481
3	CMT	0,176	0,382	0,035	ND*	3,488	0,052	0,246	ND*	0,109
4	CMT2	0,231	0,529	0,051	ND*	5,239	ND*	ND*	0,003	ND*
5	TM	0,287	ND*	ND*	0,757	10,860	1,447	ND*	0,108	1,349
6	PBO	4,240	0,195	0,123	0,317	36,354	ND*	ND*	0,165	1,488
7	DEHA	24,048	ND*	12,883	ND*	ND*	ND*	ND*	30,132	18,987
8	BBPth	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	12,139	ND*
9	DMPth	0,254	0,599	1,002	0,198	0,310	0,219	0,260	0,374	0,178
10	DEPth	18,265	39,317	117,089	20,594	34,398	ND*	ND*	6,934	61,603
11	DBPth	1,897	ND*	1,557	0,838	5,073	0,751	1,702	4,978	2,036
12	DBPth2	3,296	ND*	ND*	ND*	0,577	ND*	ND*	ND*	ND*
13	TA	0,048	0,061	0,016	ND*	0,041	ND*	0,032	ND*	ND*
14	DEET	1,591	0,342	0,074	0,189	76,820	0,650	3,116	0,996	49,142
15	ACY	0,082	0,019	0,021	0,016	0,042	ND*	ND*	0,049	0,098
16	PY	0,162	0,152	1,501	0,189	0,419	ND*	0,111	0,442	0,223
17	PY2	ND*	ND*	0,553	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*
18	O-HBP	0,199	0,791	0,015	0,030	0,239	0,097	0,013	0,050	0,044
19	CF	14,412	0,966	21,888	1,260	0,025	0,489	0,089	9,195	3,544
20	COU	1,141	1,397	2,396	0,951	2,218	8,687	0,590	2,619	0,539
21	SA	0,314	ND*	0,142	ND*	0,390	0,218	0,094	0,425	0,425
22	CT	ND*	0,039	ND*	ND*	0,084	0,167	0,031	0,067	0,066
23	BA	0,887	0,359	0,474	ND*	0,213	0,370	ND*	0,581	ND*
24	FNT	ND*	ND*	ND*	0,056	0,561	0,098	ND*	0,065	ND*

ND*: no detectado

Los resultados de la Tabla 13 no presentan ningún patrón definido y, además, muchos de los CTIs no fueron detectados en más de una muestra. Incluso, hubo dos CTIs que fueron detectados en sólo una de las nueve muestras: el BBPth sólo fue detectado en Santiago (ST2); y el PY2 fue detectado sólo en Iquique (IQ3). Por el contrario, seis CTIs fueron detectados en todas las muestras: QNL, DMPth, COU, O-HBP, DEET y CF. Se utilizó el filtro (de Excel™) para comparar visualmente las abundancias relativas mediante la intensidad de coloración de acuerdo con el grupo de valores por cada ciudad. Es distinguishable que una de las muestras presenta mayores abundancias relativas de los CTIs respecto a las demás muestras de cada ciudad: ST2, IQ1 y TC2, coincidiendo con las muestras que más CTIs detectados hay en su grupo. Esto nos da cuenta de lo personal (según estilos de vida) y variable que puede ser la exposición a los diferentes contaminantes, aunque se encuentren en la misma ciudad o país. Un ejemplo de las diferencias en exposición personal es la CF, presente en todas las pulseras posiblemente por su amplia gama de usos, cuya variabilidad se debe a patrones individuales de consumo y exposición. Entre los CTIs detectados algunos presentaron duplicados, como en el caso del PY/PY2, DBPth/DBPth2 y CMT/CMT2 debido a que hay un CTI con el mismo número de átomos, que el software de identificación ChromaTOF® reconoce como idéntico, pero que es un potencial isómero no distinguishable sin estándar.

En el caso de las muestras de ST, fueron detectados 11 de 24 CTIs en todas las muestras: BC, QNL, DMPth, DBPth, DEET, PY, O-HBP, CF, COU, SA y CT. Se observa en general que la muestra ST1 es la que menores abundancias relativas tiene al considerar todos los CTIs y también fue la que menos CTIs fueron detectados; los CTIs no detectados en ST son: DBPth2 y PY2; también, se aprecia que algunos CTIs fueron detectados en sólo una muestra: CMT2, BBPth, BA, FNT, todos en ST2 y TA en ST1.

En el caso de las muestras de IQ, fueron detectados 14 de 24 CTIs en todas las muestras: QNL, CMT, CMT2, PBO, DMPth, DEPth, TA, DEET, ACY, PY, O-HBP, CF, COU y BA. Se observa en general que la muestra IQ3 tiene las menores abundancias relativas considerando todos los CTIs; y la muestra con menos CTIs detectados es IQ2. Los CTIs no detectados en IQ son: BC, BBPth y FNT; y los CTIs detectados en sólo una muestra son: TM y DBPth2 en IQ1, PY2 en IQ3 y CT en IQ2.

En el caso de las muestras de TC, fueron detectados 9 de 24 CTIs en todas las muestras: QNL, TM, DMPth, DBPth, DEET, O-HBP, CF, COU y FNT. Se observa en general que la muestra TC1 tiene las menores abundancias relativas considerando todos los CTIs. Los CTIs no detectados en TC son: BC, DEHA, BBPth y PY2; y los CTIs detectados en sólo una muestra son: CMT2, DBPth y TA todos en TC2.

Posteriormente, con estos datos individuales se realizó un promedio de las abundancias relativas y se calculó la desviación estándar por cada ciudad con el objetivo de hacer una representación aproximada de estas, además, se utilizó de la misma manera el filtro de coloración en las abundancias relativas, pero para ahora comparar entre ciudades. Estos resultados se sintetizan en la Tabla 14.

Tabla 14 Abundancias relativas promedio y desviación estándar de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) obtenidos bajo la Clasificación IARC & EPA en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

	Ciudad	IQ	TC	ST	IQ	TC	ST
#	Compuesto	Abundancia relativa			Desviación Estándar		
1	BC	ND*	ND*	0,048	0,000	0,000	0,010
2	QNL	0,209	0,242	0,248	0,064	0,248	0,225
3	CMT	0,198	1,770	0,177	0,174	2,429	0,097
4	CMT2	0,270	5,239	0,003	0,241	0,000	0,000
5	TM	0,287	4,355	0,486	0,000	5,645	0,878
6	PBO	1,519	18,336	0,551	2,357	25,482	0,935
7	DEHA	18,466	ND*	24,559	7,894	0,000	7,880
8	BBPth	ND*	ND*	12,139	0,000	0,000	0,000
9	DMPth	0,618	0,242	0,271	0,374	0,060	0,098
10	DEPth	58,224	27,496	34,268	52,054	9,761	38,657
11	DBPth	1,727	2,221	2,905	0,240	2,471	1,803
12	DBPth2	3,296	0,577	ND*	0,000	0,000	0,000
13	TA	0,042	0,041	0,011	0,023	0,000	0,000
14	DEET	0,669	25,887	17,751	0,810	44,111	27,206
15	ACY	0,041	0,029	0,074	0,036	0,018	0,035
16	PY	0,605	0,304	0,259	0,776	0,163	0,168
17	PY2	0,553	ND*	ND*	0,000	0,000	0,000
18	O-HBP	0,335	0,122	0,035	0,406	0,107	0,020
19	CF	12,422	0,591	4,276	10,602	0,624	4,597
20	COU	1,645	3,952	1,249	0,663	4,149	1,186
21	SA	0,228	0,304	0,315	0,121	0,121	0,191
22	CT	0,039	0,126	0,055	0,000	0,059	0,021
23	BA	0,574	0,292	0,581	0,278	0,110	0,000
24	FNT	ND*	0,238	0,065	0,000	0,280	0,000

ND*: no detectado

Al observar la Tabla 14 y los promedios de las abundancias relativas de los CTIs potencialmente cancerígenos, es posible apreciar diferencias entre las ciudades. Se identifica que en TC se encontró el mayor número de CTIs no detectados (4): BC, DEHA, BBPth y PY2; seguido por IQ (3): BC, BBPth y FNT; y en ST el menor número de estos (2): DBPth2 y PY2. Si analizamos los promedios de las abundancias relativas junto a su desviación se observa que las ciudades presentan distinta distribución de los contaminantes (aunque algunos promedios se parezcan), mostrando diferencias características a pesar de pertenecer al mismo país. También, se observa que hay CTIs

que no presentan desviación, debido a que para realizar los promedios sólo se utilizaron los datos disponibles (detectados); por lo tanto, en los casos que hubo presencia del CTI en dos muestras por ciudad se procedió a realizar el promedio con sólo estos dos datos, y en el caso de haber sólo un dato por ciudad se procedió a utilizar únicamente este valor. Esto ocurre en los casos de: TM, DEHA, DBPth, DBPth2, SA, CT y PY2 en IQ; CMT, CMT2, PBO, DMPth, DEPth, DBPth2, TA, ACY, PY, SA, CT, BA en TC; y, CMT, CMT2, TM, PBO, DEHA, BBPth, DEPth, FNT, TA, ACY y DEHA en ST. La adopción de este tratamiento atípico de los datos se debe al bajo número de muestras empleadas para este estudio, lo cual resulta una limitante a la hora de analizar diferencias entre ciudades al no cumplir los requisitos mínimos para un promedio; sin embargo, el principal beneficio de este enfoque metodológico tipo SSA es la posibilidad de detectar los CTIs para un ulterior análisis una vez que los estándares son priorizados.

Se observa que en algunos casos las desviaciones superan la magnitud de sus respectivas abundancias relativas promedio, debido a que las diferencias de las abundancias relativas de cada muestra pueden diferir bastante; esto ocurre en los casos de PY y O-HBP en IQ; QNL en TC, COU, FNT, CMT y DBPth en TC; DEPth en ST; y CF, TM, PBO y DEET en TC y ST. Cabe destacar que estas desviaciones pueden representar tanto valores menores como mayores al promedio, evidenciando la limitación o sesgo del valor promedio respecto a la representación y comparación de las ciudades, lo que se puede deber a la individualidad de la exposición y los estilos de vida de los participantes, además del número de muestras empleado.

A continuación, se presenta en la Figura 13 los resultados de los CTIs clasificados por IARC y EPA según carcinogenicidad en cada ciudad.

Clasificación Carcinogénica IARC & EPA

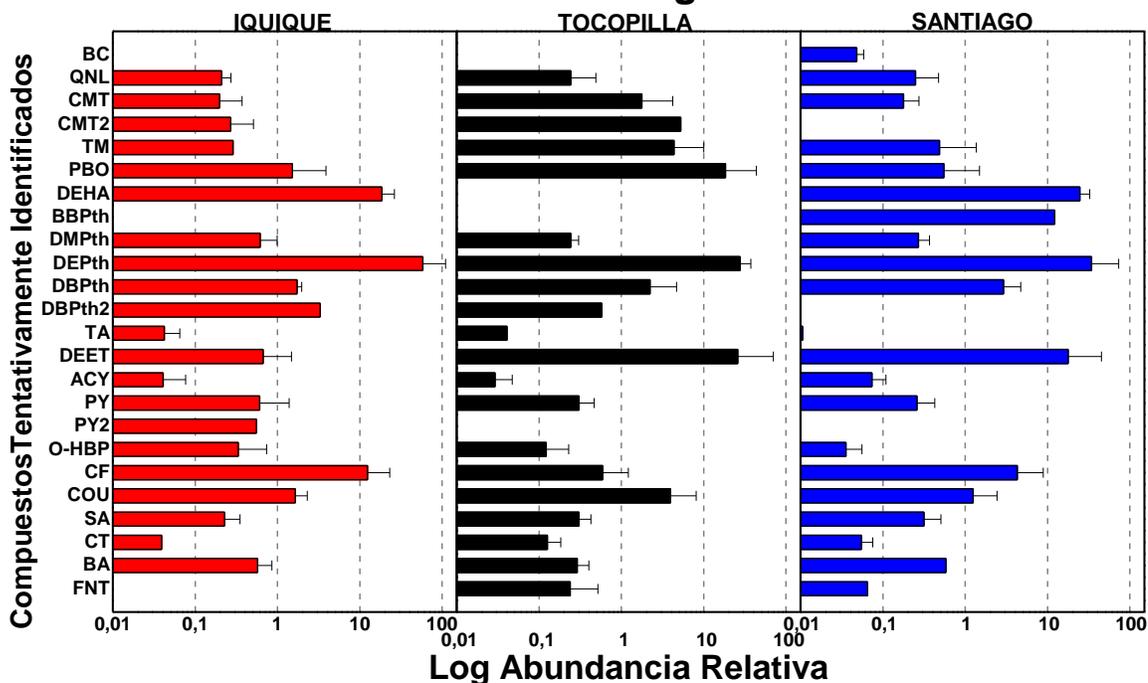


Figura 13 Distribución de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) obtenidos bajo la Clasificación de Carcinogenicidad IARC & EPA en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

En la Figura 13 se visualiza la distribución de las abundancias relativas promedio de los contaminantes orgánicos con potencial cancerígeno en escala logarítmica facilitando una apreciación general de los resultados y resaltando la visualización de los CTIs de menor abundancia relativa; sin embargo, en esta escala no se alcanzan a observar las abundancias relativas de CMT2 y TA en ST. Como se observa, cada ciudad tendría su propia distribución de los CTIs debido a las características de cada sitio de muestreo incluyendo los estilos de vida y la exposición personal de sus habitantes, presentándose la mayoría de estos contaminantes en todas las ciudades.

Estas abundancias relativas no buscan una representación exacta de los contaminantes en la ciudad, sino más bien, una aproximación para lo que podrían ser la exposición humana en estos centros urbanos mediante un promedio de abundancias relativas con los pocos datos disponibles; y además, el hecho de que no sean detectados estos CTIs en alguna ciudad no significa que no estén presentes, sino que podrían no

estar en la abundancia suficiente para superar el límite de detección instrumental y ser medidos. Al comparar las ciudades del norte (IQ y TC) con ST, se encontró que no estarían presentes BBPth ni BC, pero si está presente el DBPth2 en IQ y TC. Si bien, ambas ciudades del norte tienen similares características, se diferencian en la presencia de PY2 y DEHA sólo en IQ, y la presencia de FNT sólo en TC.

Estos resultados dan cuenta a modo general que, a nivel de ciudades, si existen diferencias notorias en la composición y exposición de los contaminantes, lo que se puede deber a diversos factores: socioeconómicos, climáticos, orográficos y fisicoquímicos, como la temperatura, el porcentaje de humedad relativa, la radiación y la dispersión de los contaminantes. Todos estos factores deben ser materia de estudio para futuras investigaciones, abarcando el cómo las condiciones ambientales particulares y otros contaminantes presentes influyen en los mecanismos posibles de reactividad química.

Los aerosoles secundarios son un importante componente atmosférico del material particulado, formado por la oxidación de aerosoles primarios (emitidos directamente a la atmósfera) como los VOCs por oxidantes atmosféricos como O_3 , OH, y NO_3 (Seinfeld & Pandis, 2016). Por ejemplo, pueden haber compuestos que, al estar expuestos a mayor radiación solar, sigan reacciones fotoquímicas y puedan ser más fácilmente eliminados o transformados en otros compuestos, incluso no llegando a ser detectados o cuantificados (Sahu y col., 2016). Otro ejemplo, es el porcentaje de humedad relativa ambiental que podría condicionar distintivamente la reactividad de los compuestos presentes en las ciudades costeras del norte, debido a la mayor disponibilidad de agua actuando como reactante, producto o solvente en múltiples formas. El agua gaseosa participa en reacciones de oxidación (Finlayson-Pitts & Pitts Jr. 2000); también, la fase líquida del agua en los aerosoles puede llevar a la hidrólisis

(Ervens y col., 2011) y un fuerte efecto de acidificación, afectando a los procesos de catálisis que ocurren en las partículas (Jang y col., 2002). Bajo condiciones supersaturadas, la química acuosa que ocurre en las gotas de neblinas (como ocurre en las ciudades costeras del norte, llamada “camanchaca”) o nubes promueve la conversión de pequeñas moléculas solubles en el agua en productos no volátiles que no se forman en ausencia de agua (Herman y col., 2015). El agua también promueve la fotodegradación de aerosoles disueltos (Romonosky y col., 2017).

3.3.5. Clasificación de Compuestos Emergentes

Los resultados de los CTIs clasificados utilizando información sobre compuestos emergentes de interés que fueron extraídos desde los distintos estudios y publicaciones fueron sintetizados en la Tabla 15 en la siguiente página.

Tabla 15 Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la clasificación de contaminantes emergentes (CECs) obtenidos en las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

#	Nombre	Abrev.	Grupo Químico	Resultado	Criterio	Referencia
1	Bis(2-etilhexil) adipato	DEHA	Plastificantes alternativos	Recomendados para biomonitoreo	Mediciones ambientales, biomonitoreo, toxicidad y biomarcadores	Pellizzari y col., 2019
2	2-Butoxietanol fosfato (3:1)	TBEP	Retardantes de llama organofosforados			
3	2,6-Bis(1,1-dimetil) fenol	2,6-DTBP	Fenoles Ambientales	Diferidos con datos adicionales pendientes	Suficiente preocupación por toxicidad; exposición prevalente basado en mediciones en alimentos; sin biomarcador	
4	Butoxipiperonil	PBO	Pesticidas		Suficiente preocupación por toxicidad; mediciones ambientales insuficientes para determinar si hay exposición; sin biomarcador	
5	Dibutil ftalato	DBPth	Ftalatos, plastificantes alternativos y metabolitos	Comparación de modelos predictivos y ensayos <i>in vitro</i>	Positivo en ensayos <i>in vitro</i> y en modelos predictivos	
6	1-Naftol	1N	Misceláneos		Positivo en ensayos <i>in vitro</i> y negativo en modelos predictivos	
7	Lilial	LA	Aldehídos	Positivos en modelos predictivos y no probados en ensayos <i>in vitro</i>		
8	Piperonal	PRL				
9	Cumarina	COU				
10	Octil metoxicinamato	OMC	Otros			
11	3,5-Di-tert-butil-4-hidroxibenzaldehido	BHT-OCH	Antioxidantes fenólicos sintéticos, plastificantes	Producto intermediario de degradación/oxidación/metabolito del BHT a BHT-Q	Compuesto emergente ampliamente presente en productos de consumo, comida y ambiente; metabolito de compuestos potencialmente tóxicos y cancerígenos en humanos	Wu y col., 2019
12	Bumetrizol	UV326	Estabilizadores UV (Tinuvins), plastificantes	Compuestos liberados a la atmósfera, exposición crónica en humanos	Compuesto ampliamente utilizado en la industria del plástico y productos de consumo, potencialmente tóxico en humanos y ambiente	Maceira y col., 2019
13	2-(2H-Benzotriazol-2-il)-4,6-di-tert-pentilfenol	UV328				
14	Drometrizol	UVP				
15	4-tert-Octilfenol	4-t-O	Antioxidantes fenólicos ambientales, plastificantes	Compuesto detectado en lodos, aguas residuales y ríos, exposición crónica en humanos	Compuesto emergente ampliamente presente en productos de consumo, alimentos, ambiente y como metabolito potencialmente tóxico en humanos	Liu y col., 2014

Algunas estructuras químicas de los CTIs detectados en esta clasificación se presentan en el Anexo 5. En la Tabla 15 se observa que los primeros 10 CTIs de esta clasificación pertenecen a la publicación realizada por el Pellizzari y col. (2019) (programa

ECHO [Environmental Influences on Child Health Outcomes]). El análisis realizado por el programa ECHO además abarcó la comparación de modelos predictivos de toxicidad (*in silico*) vs. estudios *in vitro*.

Los antioxidantes fenólicos sintéticos (synthetic phenolic antioxidants [SPAs]) son aditivos antropogénicos que se agregan a los plásticos y los alimentos, con altos volúmenes de producción y que se utilizan ampliamente en una variedad de materiales poliméricos para protegerlos contra la oxidación (Neal-Kluever y col., 2015). Estos compuestos se oxidan con relativa facilidad, por tanto, su oxidación de sacrificio reduce el nivel de oxidación del producto al que se han añadido. Como los SPAs se utilizan como aditivos en polímeros, en lugar de incorporarse a polímeros por enlaces químicos, pueden migrar desde estos al ambiente circundante (Hahladakis y col., 2018). En la literatura se observa que se ha identificado contaminación ambiental por varios SPAs de bajo peso molecular, entre los que se encuentran 2,6-di-ter-butil-4-metilfenol (BHT, $C_{15}H_{24}O$) es el congénere dominante (Lanigan & Yamarik, 2002). Se ha detectado BHT en el aire y polvo de interiores (Liu y col., 2019) y en muestras ambientales exteriores [agua, sedimentos, suelo agrícola y lodos de depuradora] (Fries & Puttmann 2004; Hernández y col., 2012; Liu y col., 2015a; Zhang y col., 2018) en altas concentraciones de hasta partes por millón. Además, SPAs de bajo peso molecular, como BHT y metabolitos relacionados también se han detectado en muestras de uñas, orina y suero de seres humanos (Liu & Mabury, 2018; Li y col., 2019; Wang & Kannan, 2019), lo que indica una exposición humana prevalente a estos CECs.

Los estabilizadores UV (tinuvin) y SPAs son relativamente baratos, ampliamente utilizados y químicamente estables (Guo y col., 2006; Ding & Zou., 2012). Por esta razón, están presentes en una amplia gama de materiales, incluidos cosméticos, productos de cuidado personal y farmacéuticos (Liu y col., 2017), alimentos (Liu y col., 2015b; Gao y

col., 2011), pinturas (Hermabessiere y col., 2017), revestimientos superficiales (Casado y col., 2013), materiales de construcción (Wang y col., 2016) y todo tipo de productos a base de plástico (Moreta y col., 2015; Li y col., 2015). A pesar de que no hay disponible información sobre la presencia de estos contaminantes en ambientes exteriores, debido a los pesos moleculares moderados, los coeficientes octanol-agua y las bajas presiones de vapor de algunos de estos compuestos, se espera que estén asociados principalmente con partículas en suspensión en el aire (Capinteiro y col., 2010).

En la Tabla 16 se observan las abundancias relativas para todas las muestras de los CTIs emergentes potencialmente tóxicos, contrastándose diferencias intraurbanas.

Tabla 16 Abundancia relativa de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs) obtenidos en las ciudades de IQ, TC y ST.

Ciudad	IQUIQUE			TOCOPILLA			SANTIAGO			
	IQ1	IQ2	IQ3	TC1	TC2	TC3	ST1	ST2	ST3	
#	Compuesto	Abundancia Relativa								
1	DEHA	24,048	ND*	12,883	ND*	ND*	ND*	30,132	18,987	
2	TBEP	0,260	ND*	0,471	0,209	0,781	0,561	ND*	0,705	0,225
3	2,6-DTBP	0,029	ND*	0,049	0,025	0,039	0,018	ND*	ND*	0,023
4	PBO	4,240	0,195	0,123	0,317	36,354	ND*	ND*	0,165	1,488
5	DBPth	1,897	ND*	1,557	0,838	5,073	0,751	1,702	4,978	2,036
6	DBPth2	3,296	ND*	ND*	ND*	0,577	ND*	ND*	ND*	ND*
7	1N	0,021	0,013	0,016	ND*	0,029	0,012	ND*	ND*	ND*
8	LA	ND*	20,558	6,220	9,966	ND*	7,776	6,814	13,421	10,488
9	LA2	0,540	ND*	0,380	0,652	0,681	0,561	0,064	0,195	0,100
10	PRL	ND*	3,918	ND*	ND*	ND*	ND*	0,633	ND*	ND*
11	COU	1,141	1,397	2,396	0,951	2,218	8,687	0,590	2,619	0,539
12	OMC	0,116	ND*	0,119	0,089	ND*	ND*	ND*	0,260	0,118
13	OMC2	ND*	17,017	ND*	22,616	15,233	ND*	34,076	113,135	ND*
14	OMC3	0,038	ND*	ND*	ND*	ND*	ND*	7,087	0,022	0,022
15	OMC4	0,412	0,020	0,094	0,084	0,379	0,415	11,102	0,489	0,402
16	BHT-OCH	0,024	0,368	0,071	ND*	0,030	ND*	ND*	ND*	ND*
17	UV326	2,630	0,162	0,149	0,213	0,483	0,239	0,121	0,259	0,097
18	UV328	0,083	0,119	0,090	0,028	ND*	0,119	ND*	ND*	0,077
19	UVP	0,068	ND*	0,046	0,078	0,942	ND*	ND*	0,139	0,032
20	4-t-O	ND*	0,493	0,504	0,155	0,345	0,155	0,064	ND*	0,218

ND*: no detectado

Como se observa en la Tabla 16, al igual que en la lista prioritaria de carcinogénesis, se encontró que las mismas muestras tienen las mayores abundancias

relativas de los contaminantes respecto a las demás muestras por cada ciudad: ST2, IQ1 y TC2. Por otro lado, se observa que habría isómeros de OMC el cual aparece cuadruplicado y de LA que presenta duplicado. Como se aprecia, no todos los CTIs fueron detectados en todas las muestras, sin embargo, tampoco ocurrió que hubiesen CTIs detectados en sólo una muestra entre todas las ciudades, evidenciando la amplia distribución y presencia de estos CECs en Chile.

En el caso de IQ, fueron detectados 7 de 20 CTIs en todas las muestras. Además, se observa que todos los CTIs fueron detectados en al menos una muestra; y que la muestra IQ2 es la que menores abundancias relativas tiene al considerar todos los CTIs, coincidiendo con la muestra que menos CTIs detectados presenta. En suma, los CTIs detectados en sólo una muestra son: DBPth2 y OMC3 en IQ1; y OMC2 y PRL en IQ2.

En el caso de TC, fueron detectados 8 de 20 CTIs en todas las muestras. También, se observa que la muestra que menos CTIs fueron detectados es TC3. Por un lado, los CTIs no detectados son: DEHA, PRL y OMC3. Mientras que, los CTIs detectados en sólo una muestra son: DBPth2 y BHT-OCH en TC2; y OMC en TC1.

En el caso de las muestras de ST, fueron detectados 7 de 20 CTIs en todas las muestras. Además, se observa que la muestra ST1 es la que menos abundancias relativas tiene al considerar todos los CTIs, así mismo, coincide con la mayor cantidad de CTIs no detectados. A su vez, los CTIs no detectados son: DBPth2, 1N, BHT-OCH. Los CTIs detectados en sólo una muestra son: 2,6-DTBP y UV328 en ST3; y PRL en ST1.

Posteriormente, las abundancias relativas fueron promediadas y se calculó la desviación estándar, buscando la representación a nivel de ciudad utilizando los datos

disponibles, y se aplicó el filtro de Excel™ para comparar visualmente diferencias entre las ciudades. Estos resultados se observan en la Tabla 17.

Tabla 17 Abundancia relativa promedio y desviación estándar de los CTIs obtenidos bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs) para las ciudades de IQ, TC y ST.

Ciudad		IQ	TC	ST	IQ	TC	ST
#	Compuesto	Abundancia Relativa			Desviación Estándar		
1	DEHA	18,466	ND*	24,559	7,894	0,000	7,880
2	TBEP	0,365	0,517	0,465	0,149	0,289	0,339
3	2,6-DTBP	0,039	0,027	0,023	0,014	0,011	0,000
4	PBO	1,519	18,336	0,827	2,357	25,482	0,935
5	DBPth	1,727	2,221	2,905	0,240	2,471	1,803
6	DBPth2	3,296	0,577	ND*	0,000	0,000	0,000
7	1N	0,017	0,021	ND*	0,004	0,012	0,000
8	LA	13,389	8,871	10,241	10,139	1,549	3,310
9	LA2	0,460	0,631	0,120	0,113	0,063	0,068
10	PRL	3,918	ND*	0,633	0,000	0,000	0,000
11	COU	1,645	3,952	1,249	0,663	4,149	1,186
12	OMC	0,118	0,089	0,189	0,002	0,000	0,100
13	OMC2	17,017	18,924	73,606	0,000	5,221	55,903
14	OMC3	0,038	ND*	2,377	0,000	0,000	4,079
15	OMC4	0,175	0,293	3,998	0,208	0,181	6,153
16	BHT-OCH	0,155	0,030	ND*	0,187	0,000	0,000
17	UV326	0,980	0,312	0,159	1,429	0,149	0,087
18	UV328	0,098	0,073	0,077	0,019	0,064	0,000
19	UVP	0,057	0,510	0,085	0,015	0,611	0,076
20	4-t-O	0,498	0,218	0,141	0,008	0,109	0,109

ND*: no detectado

En la Tabla 17 se observan las diferencias en las abundancias relativas promedio, sus desviaciones y la presencia de los CECs a nivel de ciudad. Considerando todos los CTIs las mayores abundancias relativas se encuentran en igual cantidad en IQ y TC (7) y en menor cantidad en ST (6). Por otro lado, las ciudades que presentan desviación igual a 0 es porque el CTI fue detectado en sólo una de las tres muestras utilizando este valor como promedio de abundancia relativa. Se observa que en algunos casos las desviaciones superan la magnitud de sus respectivas abundancias relativas promedio, evidenciando la limitación o sesgo del valor promedio respecto a la

representación y comparación de las ciudades, posiblemente a causa de la individualidad de la exposición dado por los estilos de vida los participantes, además del pequeño número de muestras empleado.

En la Figura 14 se muestran la distribución de los CTIs por ciudad para la clasificación de compuestos emergentes.

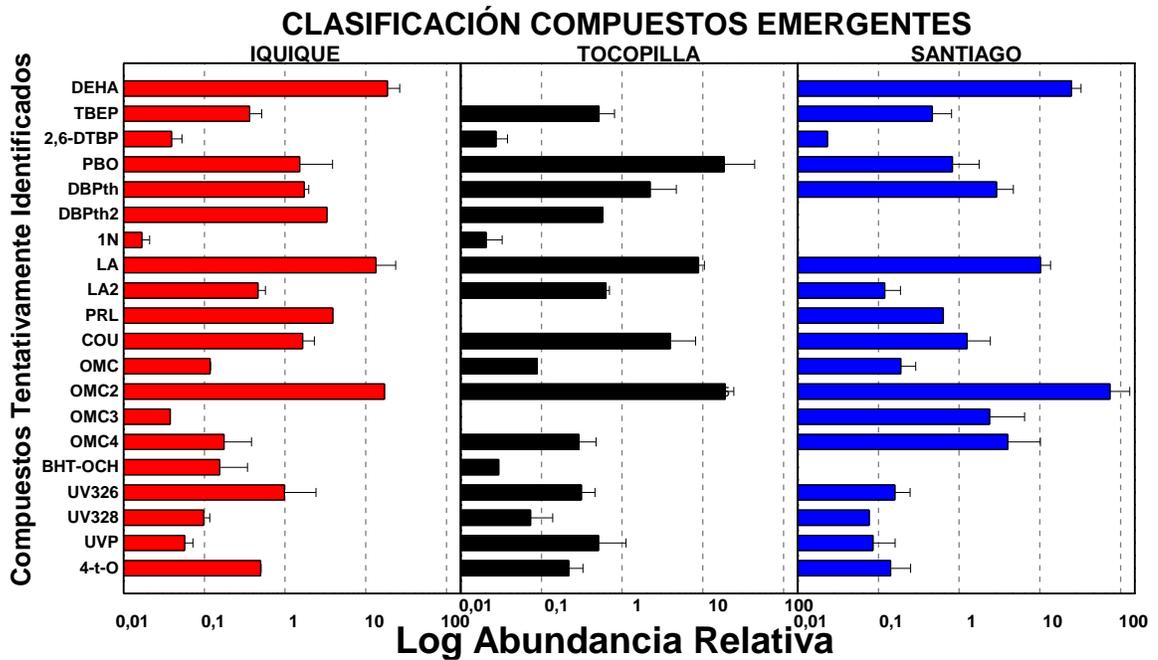


Figura 14 Distribución de los compuestos tentativamente identificados (CTIs) y su abundancia relativa bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs) para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

En la Figura 14 es posible visualizar de manera general que no hay patrones definidos para los CTIs y que habría claras diferencias de presencia entre cada ciudad. Por ejemplo, a simple vista se puede observar la presencia de todos los CTIs en la ciudad de IQ (aunque no están en todas las muestras de esta ciudad). En TC resultaron no detectados: OMC3, PRL y DEHA; y en ST: BHT-OCH, 1N y DBPth2. A pesar de ser IQ y TC ambas ciudades del norte relativamente cercanas, se observan estas diferencias claras en presencia de CTIs y cabe destacar que los compuestos BHT-OCH y 1N sólo

se encontraron en estas ciudades, lo cual podría ser marcador de alguna contaminación particular a la zona dadas por características que pueden ser diversas, tales como: industrias aledañas, fotólisis, oxidación, humedad, etc.

3.4. Lista Prioritaria Final

Los CTIs obtenidos fueron finalmente filtrados para una última priorización usando todos los criterios mostrados anteriormente. Estos fueron ordenados y resumidos en la Tabla 18 según el origen de las clasificaciones, el nivel de certidumbre en los efectos tóxicos mencionados, la categoría de cada clasificación indicada en las columnas de la EPA, IARC y FIFRA, y por la importancia particular en la salud humana.

Tabla 18 Lista Prioritaria final para confirmación de estándares, análisis forenses y estudios futuros.

#	Compuesto	EPA	IARC	FIFRA	Criterio
1	Cloruro de bencilo	B2	2A		Causa daños a los órganos [GHS] Probable carcinógeno [EPA / IARC] Puede causar cáncer [GHS]
2	Butoxipiperonil	C	3	B	Causa daño a los órganos [GHS] Posible carcinógeno [EPA] Alta preocupación (sinergista) [FIFRA] Evidencia <i>in vivo</i> inadecuada [IARC] Diferido con datos adicionales pendientes (exposición no confirmada) [ECHO]
3	Cipermetrina	C		B	Causa daño a los órganos [GHS] Alta preocupación [FIFRA] Posible carcinógeno [EPA]
4	Terbutilazina	D		B	Causa daño a órganos [GHS] Alta preocupación [FIFRA] Toxicidad del desarrollo; evidencia <i>in vivo</i> inadecuada [EPA]
5	Cumarina		3		Causa daño a los órganos [GHS] Evidencia limitada <i>in vivo</i> (co-mutágeno); Aumento de tumores pulmonares [IARC] Positivo en modelos predictivos y no probado en ensayos <i>in vitro</i> [ECHO]
6	Hidrocortisona 21-acetato				Causa daño a los órganos; Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
7	Decametilciclopentasiloxano				Causa daño a los órganos [GHS]
8	2,2-Dimetoxi-1,2-difeniletanona				Causa daño a los órganos [GHS]
9	2,6-Diclorobifenil				Causa daño a los órganos [GHS]
10	Dibutil maleato				Causa daño a los órganos [GHS]

11	3,3',4-Tricloro-1,1'-bifenil				Causa daño a los órganos [GHS]
12	Bis(2-etilhexil) adipato	C	3		Recomendado para el biomonitorio [ECHO] Posible carcinógeno [EPA] Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto [GHS] No clasificable; Evidencia limitada <i>in vivo</i> [IARC]
13	2-Butoxietanol fosfato (3:1)				Recomendado para biomonitorio [ECHO]
14	Quinolina	B2	2B		Puede causar cáncer [GHS] Probable carcinógeno [EPA] Posible carcinógeno [IARC] Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad) [GHS]
15	4,4'-Metilenebis(2-metilbencenamina)				Puede causar cáncer [GHS]
16	2,2,4,4,6,8,8-heptametil-nonano				Puede causar cáncer [GHS]
17	Bencil butil ftalato	C	3		Puede causar daño al feto, sospechoso de causar infertilidad [GHS] Posible carcinógeno [EPA] No clasificable; Evidencia limitada <i>in vivo</i> [IARC]
18	Monobutil ftalato				Puede causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
19	2-Etilhexil benzoato				Puede causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
20	Bis(2-etilhexil) iso-ftalato				Puede causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
21	Trembolona				Puede causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
22	Tetrahydro-2-furanometanol				Puede causar daño al feto y sospechoso de causar infertilidad [GHS]
23	Di-isobutil ftalato				Puede causar daño al feto y sospechoso de causar infertilidad [GHS]
24	Dibutil ftalato	D		C	Puede causar daño al feto y sospechoso de causar infertilidad [GHS] Mediana preocupación (cancelado) [FIFRA] Contaminante atmosférico peligroso (CAP) y evidencia clastogénica <i>in vivo</i> [EPA] Positivo en ensayos <i>in vitro</i> y en modelos predictivos [ECHO]
25	Tetrametrina	C		B	Posible carcinógeno [EPA] Alta preocupación [FIFRA] Sospechoso carcinógeno [GHS]
26	Dietiltoluamida	D		A	Alta exposición (subcrónica) [FIFRA] No clasificable [EPA]
27	Fenitrotión	E		A	Alta preocupación por exposición alimentaria [FIFRA] No carcinógeno [EPA]
28	o-Hidroxibifenil	D	3	B	No clasificable como carcinógeno, pero si en altas dosis (Grupo C) [EPA] Evidencia inadecuada; NaO-HBP es posiblemente carcinógeno (2B) [IARC] Alta preocupación [FIFRA]

29	Triclosán			B	Alta preocupación (FIFRA)
30	Estragol				Sospecho de causar cáncer; Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad) [GHS]
31	Metil eugenol				Sospecho de causar cáncer; Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad) [GHS]
32	5-Propil-1,3-benzodioxol				Sospechoso de causar cáncer [GHS]
33	1-Metilfenantreno				Sospechoso de causar cáncer [GHS]
34	Tris(1,3-dicloroisopropil) fosfato				Sospechoso de causar cáncer [GHS]
35	Tetradeciloxirano				Sospechoso de causar cáncer [GHS]
36	Almizcle cetona				Sospechoso de causar cáncer [GHS]
37	Lilial				Sospechoso de causar infertilidad y dañar al feto [GHS] Positivo en modelos predictivos y no probado en ensayos <i>in vitro</i> [ECHO]
38	4-Metilanisol				Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
39	Tri(2-etilhexil) trimelitato				Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
40	Di-isooctil ftalato				Sospechoso de causar infertilidad o dañar al feto [GHS]
41	Ciclamal				Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad) o dañar al feto [GHS]
42	4-(t-Butil) benzaldehido				Sospechoso de causar defectos genéticos (mutagenicidad) o dañar al feto [GHS]
43	Dimetil ftalato	D		C	Mediana preocupación (cancelado) [FIFRA] Contaminante atmosférico peligroso (CAP) [EPA]
44	α-Terpineol			C	Mediana preocupación (cancelado) [FIFRA]
45	Polipropilén glicol			C	Mediana preocupación (cancelado) [FIFRA]
46	Propilén glicol			C	Mediana preocupación [FIFRA]
47	Alcohol bencílico			D	Pesticida cancelado [FIFRA]
48	Metilparabeno			D	Pesticida cancelado [FIFRA]
49	Propilparabeno			D	Pesticida cancelado [FIFRA]
50	Acetato de etilo			D	Pesticida cancelado [FIFRA]
51	Ácido oleico			D	Pesticida cancelado [FIFRA]
52	Acenaftileno	D			Evidencia <i>in vivo</i> inadecuada; Positivo mutágeno <i>in vitro</i> ; Sospechoso carcinógeno (RIVM) [EPA]
53	Pireno	D	3		Evidencia limitada; Mutágeno <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> [IARC] Evidencia <i>in vivo</i> inadecuada [EPA]
54	Dietil ftalato	D			Evidencia <i>in vivo</i> inadecuada; Mutágeno débil <i>in vitro</i> [EPA]
55	Cafeína		3		Evidencia limitada <i>in vivo</i> y en humanos; Toxicidad reproductiva y del desarrollo [IARC]
56	Anhídrido succínico		3		Evidencia limitada <i>in vivo</i> y en humanos; Sarcomas locales en sitios de inyección [IARC]

57	Colesterol		3	Evidencia limitada <i>in vivo</i> y en humanos; Asociaciones positivas de riesgo en pocos estudios [IARC]
58	Acetato de bencilo		3	Evidencia limitada <i>in vivo</i> [IARC]
59	2,6-Bis(1,1-dimetiletil) fenol			Diferidos con datos adicionales pendientes [ECHO]
60	1-Naftol			Positivo en ensayos <i>in vitro</i> y en modelos predictivos [ECHO]
61	Piperonal			Positivo en modelos predictivos y no probado en ensayos <i>in vitro</i> [ECHO]
62	Octil metoxicinamato			Positivo en modelos predictivos y no probados en ensayos <i>in vitro</i> [ECHO]
63	3,5-Di-tert-butil-4-hidroxibenzaldehido			Intermediario, metabolito del BHT a BHT-Q, ambos sospechosos carcinógenos [literatura]
64	Bumetrizol			Exposición crónica, tinuvin y plastificante [literatura]
65	2-(2H-Benzotriazol-2-il)-4,6-di-tert-pentilfenol			Exposición crónica, tinuvin y plastificante (CEC) [literatura]
66	Drometrizol			Exposición crónica, tinuvin y plastificante (CEC) [literatura]
67	4-tert-Octilfenol			Exposición crónica (CEC) [literatura]

En la Tabla 18 se observa que, en primer lugar, se encuentran los CTIs potencialmente cancerígenos por ser la enfermedad que más muertes causa alrededor del mundo, además, por sus altos requerimientos de datos y evidencias en toxicidad. En segundo lugar, se encuentra la clasificación de peligrosidad, debido a la exhaustividad de los análisis, los volúmenes de recopilación de literatura y al énfasis de sus categorías de daño en la salud por exposición crónica. En tercer lugar, se encuentran los pesticidas, también por su requerimiento extensivo de información, el riesgo por su amplia gama de usos y la alta probabilidad de exposición por alimentos; además, por su potencial persistencia, sus tipos de toxicidad crónica (ej. disrupción endócrina, carcinogénesis, etc.), por ser de consumo residencial habitual y por provenir de zonas agroganaderas e industriales afectando los entornos urbanos, y por la importancia que tiene su alta demanda y sus niveles de producción mundial. En cuarto lugar, se encuentran los contaminantes emergentes, por su alta exposición, alta preocupación y ocurrencia;

también, por la poca disponibilidad de datos y según los énfasis considerados por ECHO de la importancia de estudiar sus efectos en niños y sectores de riesgo.

En el caso de la clasificación de carcinogenicidad fueron priorizados los CTIs con mayor evidencia carcinogénica. Desde la categoría B2 hasta la C, de la EPA y en el caso de la IARC desde la categoría 2A hasta la 2B; y para ambas clasificaciones también, se incluyeron los CTIs cuya evidencia presenta indicios de toxicidad relevantes, pero que aún es limitada y no concluyente (categorías D y 3 respectivamente). En el caso de la clasificación de peligrosidad (GHS) se priorizaron los CTIs según el grado de certidumbre (causa, puede causar, sospechoso de causar) y la cantidad de efectos que presentaron individualmente; luego fueron priorizadas según el tipo de toxicidad, otorgándole mayor relevancia a la carcinogénesis por sobre los otros efectos. Después, se utilizaron los descriptores de la clasificación de pesticidas de la FIFRA, incluyendo los CTIs desde la Lista A hasta la C, omitiendo los de la Lista D, ya que son de baja preocupación. Sin embargo, se incluyeron los CTIs que estuviesen “cancelados”, algunos pertenecientes a la Lista D, ya que sí no son utilizados como pesticidas deben tener alguna otra fuente de exposición de posible interés. Finalmente, en la clasificación de compuestos emergentes se utilizó en primer lugar los descriptores de prioridad de ECHO, y finalmente en igual condición a los CTIs reunidos según la literatura, ya que no presentan gran información ni diferencias que pueda permitir una priorización adecuada fuera de la potencial exposición crónica.

La obtención de esta lista objetiva de CTIs corresponde a la priorización de datos en terreno analizados mediante SSA y utilizando las clasificaciones con mayores avances en términos regulatorios contenidas en PubChem®, la mayor base de datos química, condensando toda la información en un análisis conjunto; lo cual, según la información recopilada, no había sido intentado en esta magnitud por algún otro estudio

u organismo. Los enfoques de priorización química responden a una necesidad por utilizar la información disponible para finalmente generar mayor preocupación por los tipos de exposición, su origen y los posibles efectos en la salud humana. La priorización química resulta relevante debido a la gran cantidad de datos posibles de analizar mediante las metodologías no convencionales, aplicadas a técnicas instrumentales y computacionales, siendo útiles para diferenciar huellas digitales de contaminación, seleccionar la compra de estándares para confirmación y enfocar futuros análisis forenses, de destino ambiental y monitoreo.

3.5. Consideraciones Finales

Limitaciones

El número de muestras por sitio resulta bastante restringido para la representación de los habitantes de un gran centro urbano, sin embargo, cada muestra puede aportar con valiosa información y un parcial conocimiento del exposoma puede mejorar considerablemente nuestro conocimiento actual de la exposición ambiental química al enfocar los resultados en salud pública.

La mayoría de los compuestos orgánicos existentes (>400.000) no tienen un espectro de masas en la librería interna NIST (75.000-250.000 compuestos).

Los muestreadores pasivos personales de silicona son útiles para capturar un gran rango de compuestos orgánicos.

Los CTIs obtenidos fueron muestreados en temporada de verano, por lo que los resultados pueden diferir si se realizara o se incluyeran otras temporadas.

Proyecciones futuras

Se busca una caracterización de la presencia de los distintos compuestos químicos asociados a habitantes de zonas particulares, ya que puede sentar las bases para luego asociarlos con sus respectivas fuentes, un objetivo principal es la generación de datos para enfocar la investigación de la contaminación a nivel país.

Este enfoque de screening de sospechosos se basa en un análisis semi-cuantitativo en abundancias relativas, por lo que es necesario la obtención de estándares certificados para confirmar la presencia de los compuestos más prioritarios y finalmente desarrollar métodos analíticos para determinar las concentraciones reales de los CTIs prioritarios en la pulsera y luego en el ambiente.

Se necesita realizar una gran cantidad de estudios para obtener las concentraciones ambientales con monitores activos para conseguir las tasas de absorción/desorción de compuestos característicos interaccionando con las pulseras de silicona.

Resulta necesario aunar esfuerzos para caracterizar el exposoma de manera interdisciplinar entre la comunidad científica, las ciencias sociales, tomadores de decisiones, entidades gubernamentales y no gubernamentales, con el fin de robustecer los métodos y los conceptos para describir la exposición a cabalidad con un lenguaje común.

IV. CONCLUSIONES

Los compuestos orgánicos extraídos desde captadores pasivos personales de silicona instalados en ciudades de Chile, han sido identificados tentativamente mediante cromatografía de gases multidimensional con espectrometría de masas de tiempo de vuelo (GCxGC/ToF-MS) y análisis de sospechosos (SSA).

La utilización de grandes bases de datos (PubChem®) ha permitido emplear distintos sistemas de clasificación, basados en el estudio exhaustivo de los contaminantes por criterios de procedencia (usos/fuentes), toxicidad, pesticidas, peligrosidad, compuestos emergentes y carcinogénesis, lo que genera una visión más amplia del estado del arte sobre la contaminación química ambiental orgánica actual y futura.

Han sido generadas satisfactoriamente “huellas digitales” potenciales de contaminación obteniendo una lista prioritaria final de 67 CTIs, además fueron buscadas y comprobadas diferencias de contaminantes específicos y generales entre las ciudades de Chile, cumpliéndose el objetivo general de este estudio.

De acuerdo con el análisis de la variabilidad de la contaminación orgánica según la geolocalización, se confirma la hipótesis, debido a que los resultados muestran diferencias significativas inter e intraurbanas respecto a grupos de compuestos según usos/fuentes en ciudades de Chile.

La utilización de muestreadores pasivos personales no convencionales hechos de silicona presentan grandes ventajas en comparación a muestreadores activos en estudios de detección debido a su nula mantención, no requieren electricidad ni baterías, son de uso continuo, monitorean en matrices de agua y aire y son capaces de capturar información exposómica clave sobre los hábitos cotidianos y ambientes interiores al ser fácilmente portables y actuar como una membrana celular humana.

V. BIBLIOGRAFÍA

- Aerts, R., Joly, L., Szternfeld, P., Tsilikas, K., De Crémer, K., Castelain, P., Aerts, J., van Orshoven, J., Somers, B., Hendrickx, M., Andjelkovic, M. & van Nieuwenhuysse, A. (2018).** Silicone Wristband Passive Samplers Yield Highly Individualized Pesticide Residue Exposure Profiles. *Environ. Sci. Technol.*, 52: 298–307.
- Álamos, N., Huneus, N., Opazo, M., Osses, M., Puja, S., Pantoja, N., Denier van der Gon, H., Schueftan, A., Reyes, R. & Calvo, R. (2022).** High-resolution inventory of atmospheric emissions from transport, industrial, energy, mining and residential activities in Chile. *Earth System Science Data*, 14: 361-379.
- Amaral, M., Nolvachai, Y. & Marriott, P. (2019).** Comprehensive two-dimensional gas chromatography advances in technology and applications: biennial update. *Anal. Chem.*, 92: 85–104.
- Anderson, K. & Hillwalker, W. (2008).** *Bioavailability*. In *Encyclopedia of ecology*, pp. 348–357.
- Anderson, K., Points, G., Donald, C., Dixon, H., Scott, R., Wilson, G.; Tidwell, L., Hoffman, P., Herbstman, J. & O'Connell, S. (2017).** Preparation and performance features of wristband samplers and considerations for chemical exposure assessment. *J. Exposure Sci. Environ. Epidemiol.*, 27: 551–559.
- ATSDR, (1990).** Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for Di-n-Butyl Phthalate. Public Health Service, U. S. Department of Health and Human Services.

- Bartkow, M., Booij, K., Kennedy, K., Müller, J. & Hawker, D. (2005).** Passive air sampling theory for semivolatile organic compounds. *Chemosphere*, 60: 170–176.
- Bergmann, A., North, P., Vasquez, L., Bello, H., Ruiz, M. & Anderson, K. (2017).** Multi-class chemical exposure in rural Peru using silicone wristbands. *J. Exposure Sci. Environ. Epidemiol.*, 27: 560–568.
- Booij, K., Smedes, F., van Weerlee, E. & Honkoop, P. (2006).** Environmental monitoring of hydrophobic organic contaminants: the case of mussels versus semipermeable membrane devices. *Environ. Sci. Technol.*, 40: 3893–3900.
- Boström, C.-E., Gerde, P., Hanberg, A., Jernström, B., Johansson, C., Kyrklund, T., Rannug, A., Törnqvist, M., Victorin, K. & Westerholm, R. (2002).** Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air. *Environ. Health Perspect.*, 110: 451–488.
- Brown, M. & Hebert, A. (1997).** Insect repellents: an overview. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 36: 243–249.
- Carpenter, D., Arcaro, K., Spink, D. (2002).** Understanding the human health effects of chemical mixtures. *Environ. Health Perspect.*, 110: 25–42.
- CAS-RN, 2020.** Chemical Abstract Service Registry Number (CAS-RN). U.S. American Chemical Society. Disponible en: <https://www.cas.org/cas-data/cas-registry/>.
- Casado, J., Rodríguez, I., Carpinteiro, I., Ramil, M. & Cela, R. (2013).** Gas chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry determination of

benzotriazole ultraviolet stabilizers in sludge samples. *J. Chromatogr. A.*, 1293: 126–132.

CompTox Chemicals Dashboard, (2021). Environmental Protection Agency (EPA).
Disponibile en: https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/batch_search/.

Conclave Medio Ambiente, (2014). Disponible en:
<https://www.camara.cl/verDoc.aspx?prmTIPO=DOCUMENTOCOMISION&prmID=20890/>.

Cortés, S., Yohannessen, K., Tellerýs, L. & Ahumada, E. (2019a). Exposición a contaminantes provenientes de termoeléctricas a carbón y salud infantil: ¿Cuál es la evidencia internacional y nacional?. *Revista Chilena de Pediatría*, 90: 102-114.

Cortés, S., Viviani, P., Ojeda, M. & Leiva, C. (2019b). Informe Final: Daños en salud asociados a la exposición a centrales termoeléctricas a carbón en la zona norte de Chile: Análisis de datos secundarios. Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Cox, R. & Jones, S. (1987). Historical Control Data for Liver Adenoma Incidence among Mice, and Supporting Information: Hazleton Product No. 343–107. Hazleton Laboratories America, Inc. pp. 53.

Dinno, A. (2017). Dunn.test: Dunn's Test of Multiple Comparisons Using Rank Sums. R package version 1.3.5. <https://CRAN.R-project.org/package=dunn.test/>.

Dixon, H., Scott, R., Holmes, D., Calero, L., Kincl, L., Waters, K., Camann, D., Calafat, A., Herbstman, J. & Anderson, K. (2018). Silicone wristbands compared with

traditional polycyclic aromatic hydrocarbon exposure assessment methods. *Anal. Bioanal. Chem.*, 410: 3059–3071.

Dixon, H., Armstrong, G., Barton, M., Bergmann, A., Bondy, M., Halbleib, M., Hamilton, W., Haynes, E., Herbstman, J., Hoffman, P., Jepson, P., Kile, M., Kincl, L., Laurienti, P., North, P., Paulik, L., Petrosino, J., Points, G., Poutasse, C.,... Anderson, K. (2019). Discovery of common chemical exposures across three continents using silicone wristbands. *R. Soc. Open Sci.*, 6: 181836.

Ding, M. & Zou, J. (2012). Rapid micropreparation procedure for the gas chromatographic mass spectrometric determination of BHT, BHA and TBHQ in edible oils. *Food. Chem.*, 131: 1051–1055.

Dinonisio, K., Phillips, K., Price, P., Grulke, C., Williams, A., Biryol, D., Hong, T. & Issacs, K. (2018). The chemical and products database, a resource for exposure-relevant data on chemicals in consumer products. *Sci. Data*, 5: 180125.

D.S. 131/1996. Decreto Supremo 131 de 1996 [Ministerio Secretaría General de la Presidencia]. Declara Zona Saturada por Material Particulado Respirable MP10, Partículas en Suspensión, Ozono y Monóxido de Carbono.

D.S. 50/2007. Decreto Supremo 50 de 2007 [Ministerio Secretaría General de la Presidencia]. Declara Zona Saturada por Material Particulado Respirable MP10 como Concentración Anual, a la Zona Circundante a la Ciudad de Tocopilla.

D.S. 74/2008. Decreto Supremo 74 de 2008 [Ministerio Secretaría General de la Presidencia]. Declara Zona Saturada por Material Particulado Respirable MP10, como Concentración de 24 horas, a la Zona Circundante a la Ciudad de Tocopilla.

D.S. 66/2009. Decreto Supremo 66 de 2009 [Ministerio Secretaría General de la Presidencia]. Declara Zona Saturada por Material Particulado Respirable (MP2,5) a la Región Metropolitana de Santiago.

Donald, C., Scott R., Blaustein, K., Halbleib, K., Sarr, M., Jepson, P. & Anderson, K. (2016). Silicone wristbands detect individuals' pesticide exposures in West Africa. *R. Soc. Open Sci.*, 3: 160433–160446.

Dunn, O. (1961). Multiple comparisons among means. *Journal of the American Statistical Association*, 56: 52–64.

EPA, (1985). Environmental Protection Agency (EPA). Health and Environmental Effects Profile for Quinoline. Environmental Criteria and Assessment Office; Cincinnati, OH.

EPA, (1986a). Environmental Protection Agency. Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA 630-R-00-004.

EPA, (1986b). Environmental Protection Agency. Health and Environmental Effects Profile for Benzyl chloride. Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Health and Environmental Assessment, Office of Research and Development, Cincinnati, OH.

EPA, (1987). Environmental Protection Agency. Health and Environmental Effects Profile for Phthalate Acid Alkyl, Aryl, and Alkyl/Aryl Esters. ECAO-CIN-P188.

- EPA, (1998).** Environmental Protection Agency. Prevention, Pesticides and Toxic Substances; Status of Pesticides in Registration, Reregistration, and Special Review. EPA 738-R-98-002.
- EPA, (2005).** Environmental Protection Agency (EPA). Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA 630-P-03-001F. https://epa.gov/sites/default/files/2013-09/documents/cancer_guidelines_final_3-25-05.pdf.
- EPA, 2012.** Environmental Protection Agency. Cypermethrin Summary Document Registration Review: Initial Docket. EPA-HQ-OPP-2012-0167.
- EPA, 2018.** Environmental Protection Agency. Suspect Screening Analysis of Chemicals in Consumer Products. *Environ Sci Technol.*, 52: 3125–3135.
- EPA, 2021.** Environmental Protection Agency (EPA). Pesticide Chemical Search. Conventional, Antimicrobial and Biopesticide Active Ingredients. Office of Pesticide Programs. Disponible en: <https://ordspub.epa.gov/ords/pesticides/f?p=chemicalsearch:1/>.
- Ervens, B., Turpin, B. & Weber, R. (2011).** Secondary organic aerosol formation in cloud droplets and aqueous particles (aqSOA): a review of laboratory, field and model studies. *Atmos. Chem. Phys.*, 11: 11069–11102.
- Escher, B., Stapleton, H. & Schymanski, E. (2020).** Tracking complex mixtures of chemicals in our changing environment. *Science*, 367: 388–392.
- FIFRA, 2021.** Summary of the Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA). Environmental Protection Agency (EPA). Disponible en:

<https://epa.gov/laws-regulations/summary-federal-insecticide-fungicide-and-rodenticide-act/>.

Finlayson-Pitts, B. & Pitts, J. Jr. (2000). Chemistry of the Upper and Lower Atmosphere Theory, Experiments, And Applications. *Academic Press*: San Diego, CA.

FQPA, (2021). Summary of the Food Quality Protection Act (FQPA).
<https://www.epa.gov/laws-regulations/summary-food-quality-protection-act/>.

Fradin, M. (1998). Mosquitoes and mosquito repellents: A clinician's guide. *Ann. Intern. Med.*, 128: 931–940.

Fries, E. & Puttmann, W. (2004). Monitoring of the antioxidant BHT and its metabolite BHT-CHO in German river water and ground water. *Sci. Total Environ.*, 319: 269–282.

Gao, Y., Gu, Y. & Wei, Y. (2011). Determination of polymer additives-antioxidants and ultraviolet (UV) absorbers by high-performance liquid chromatography coupled with UV photodiode array detection in food simulants. *J. Agric. Food Chem.*, 59: 12982–12989.

Gerhartz, W. (ed.) (1993). Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry. Volume A22. 5th ed. Deerfield Beach (FL), USA: VCH Publishers; pp. 466.

Giddings, J. (1984). Two-dimensional separations: concept and promise. *Anal Chem.*, 56: 1258A–1270A.

Government of Canada, (2011). Chemicals at a glance. Quinoline. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/chemical-substances/fact-sheets/chemicals-glance/quinoline.html/>.

Guo, L., Xie, M., Yan, A., Wan, Y. & Wu, Y. (2006). Simultaneous determination of five synthetic antioxidants in edible vegetable oil by GC-MS. *Anal. Bioanal. Chem.*, 386: 1881–1887.

Hahladakis, J., Velis, C., Weber, R., Iacovidou, E. & Purnell, P. (2018). An overview of chemical additives present in plastics: Migration, release, fate and environmental impact during their use, disposal and recycling. *J. Hazard. Mater.*, 344: 179–199.

Hammel, S., Hoffman, K., Webster, T., Anderson, K. & Stapleton, H. (2016). Measuring personal exposure to organophosphate flame retardants using silicone wristbands and hand wipes. *Environ. Sci. Technol.*, 50: 4483–449.

Hammel, S., Phillips, A., Hoffman, K. & Stapleton, H. (2018). Evaluating the Use of Silicone Wristbands to Measure Personal Exposure to Brominated Flame Retardants. *Environ. Sci. Technol.*, 52: 11875–11885.

Hardoy, J., Mitlin, D. & Satterthwaite, D. (1992). Environmental Problems in Third World Cities. Earthscan: London, pp. 160.

Harley, K., Parra, K., Camacho, J., Bradman, A., Nolan, J., Lessard, C., Anderson, K., Poutasse, C., Scott, R., Lazaro, G., Cardoso, E., Gallardo, D. & Gunier, R. (2019). Determinants of pesticide concentrations in silicone wristbands worn by Latina adolescent girls in a California farmworker community: the COSECHA youth participatory action study. *Sci. Total Environ.*, 652: 1022–1029.

- Hayward, S., Gouin, T. & Wania, F. (2010).** Comparison of Four Active and Passive Sampling Techniques for Pesticides in Air. *Environ. Sci. Technol.*, 44: 3410–3416.
- Huckins, J., Petty, J. & Booij, K. (2006).** Monitors of organic chemicals in the environment: semipermeable membrane devices. New York, NY: Springer Science & Business Media.
- IARC, 2021.** International Agency of Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. World Health Organization (WHO). Disponible en: <https://monographs.iarc.who.int/monographs-available/>.
- INE, 2017.** Instituto Nacional de Estadísticas (INE). Censo 2017: Primera entrega de resultados definitivos. Disponible en: <http://resultados.censo2017.cl/>.
- IRIS, 2021.** Integrated Risk Information System (IRIS) summaries. National Center for Environmental Assessment, Office of Research and Development, Washington, DC.
- Jang, M., Czoschke, N., Lee, S. & Kamens, R. (2002).** Heterogeneous Atmospheric Aerosol Production by Acid-Catalyzed Particle-Phase Reactions. *Science*, 298: 814–817.
- Jones, D. (2016).** Sequencing the exposome: a call to action. *Toxicol. Rep.*, 3: 29–45.
- Judson, R., Richard, A., Dix, D., Houck, K., Martin, M., Kavlock, R., Dellarco, V., Henry, T., Holderman, T., Sayre, P., Tan, S., Carpenter, T. & Smith, E. (2009).** The toxicity landscape for environmental chemicals. *Environ. Health Perspect.*, 117: 685–695.

- Kabir, E., Rahman, M. & Rahman, I. (2015).** A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, *40*: 241–258.
- Kavlock, R., Daston, G., DeRosa, C., Fenner-Crisp, P., Gray, L., Kaattari, S., Lucier, G., Luster, M., Mac, M., Maczka, C., Miller, R., Moore, J., Rolland, R., Scott, G., Sheehan, D., Sinks, T. & Tilson, H. (1996).** Research needs for the risk assessment of health and environmental effects of endocrine disruptors: a report of the US EPA-sponsored workshop. *Environ. Health Perspect.*, *104*: 715–740.
- Kile, M., Scott, R., O'Connell, S., Lipscomb, S., MacDonald, M., McClelland, M. & Anderson, K. (2016).** Using silicone wristbands to evaluate preschool children's exposure to flame retardants. *Environ. Res.*, *147*: 365–372.
- Kim, Y., Harden, F., Toms, L.-M. & Norman, R. (2014).** Health consequences of exposure to brominated flame retardants: a systematic review. *Chemosphere*, *106*: 1–19.
- Köppen, W., (1918).** Klassifikation der Klimate nach Temperatur, Niederschlag und Jahreslauf. *Petermanns Mitt.*, *64*: 193-203.
- Kortenkamp, A. & Faust, M. (2018).** Regulate to reduce chemical mixture risk. *Science* *361*: 224–226.
- Landrigan, P., Fuller, R., Acosta, N., Adeyi, O., Arnold, R., Basu, N., Baldé, A., Bertollini, R., Bose-O'Reilly, S., Boufford, J., Breyse, P., Chiles, T., Mahidol, C., Coll-Seck, A., Cropper, M., Fobil, J., Fuster, V., Greenstone, M., Haines, ... Zhong, M. (2018).** *Lancet*, *391*: 462–512.

- Lanigan, R. & Yamarik, T. (2002).** Final report on the safety assessment of BHT. *Int. J. Toxicol.* 21: 19–94.
- LECO, (2013).** Statistical Compare User's Guide. In Statistical Compare; L. Corporation: St. Joseph, MI.
- Li, C., Cui, X., Chen, Y., Liao, C. & Ma, L. (2019).** Synthetic phenolic antioxidants and their major metabolites in human fingernail. *Environ. Res.*, 169: 308–314.
- Liu, Z. & Phillips, J. (1991).** Comprehensive two-dimensional gas chromatography using an on-column thermal modulator interface. *J. Chromatogr. Sci.*, 29: 227–231.
- Liu, R., Ruan T., Wang, T., Song, S., Guo, F. & Jiang, G. (2014).** Determination of nine benzotriazole UV stabilizers in environmental water samples by automated on-line solid phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Talanta*, 120: 158–166.
- Liu, R., Ruan, T., Song, S., Lin, Y. & Jiang, G. (2015a).** Determination of synthetic phenolic antioxidants and relative metabolites in sewage treatment plant and recipient river by high performance liquid chromatography–electrospray tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A.*, 1381: 13–21.
- Liu, R., Song, S., Lin, Y., Ruan, T. & Jiang, G. (2015b).** Occurrence of synthetic phenolic antioxidants and major metabolites in municipal sewage sludge in China. *Environ. Sci. Technol.* 2015, 49: 2073–2080.

- Liu, R., Lin, Y., Ruan, T. & Jiang, G. (2017).** Occurrence of synthetic phenolic antioxidants and transformation products in urban and rural indoor dust. *Environ Pollut.*, 221: 227–233.
- Liu, R. & Mabury, S. (2018).** Synthetic phenolic antioxidants and transformation products in human sera from United States donors. *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 5: 419–423.
- Liu, R. & Mabury, S. (2019).** Synthetic phenolic antioxidants and transformation products in dust from different indoor environments in Toronto, Canada. *Sci. Total Environ.*, 672: 23–29.
- Liu, R. & Mabury, S. (2020).** Novel high molecular weight synthetic phenolic antioxidants in indoor dust in Toronto, Canada. *Environ. Sci. Technol. Lett.*, 7: 14–19.
- Maceira, A., Borrull, F & Marcé, R. (2019).** Occurrence of plastic additives in outdoor air particulate matters from two industrial parks of Tarragona, Spain: Human inhalation intake risk assessment. *Journal of Hazardous Materials*, 373: 649–659.
- Mackay, D., McCarty, L. & MacLeod, M (2001).** On the validity of classifying chemicals for persistence, bioaccumulation, toxicity, and potential for long-range transport. *Environ. Toxicol. Chem.*, 20: 1491–1498.
- Mann, H. & Whitney, D. (1947).** On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of Mathematical Statistics*, 18: 50-60.
- Manzano, C., Dodder, N., Hoh, E. & Morales, R. (2019).** Patterns of Personal Exposure to Urban Pollutants Using Personal Passive Samplers and GC×GC/ToF-MS. *Environ. Sci. Technol.*, 53: 614–624.

Margolis, A., Herbstman, J., Davis, K., Thomas, V., Tang, D., Wang, Y., Wang, S., Perera, P., Peterson, B. & Rauh, V. (2016). Longitudinal effects of prenatal exposure to air pollutants on self-regulatory capacities and social competence. *J. Child Psychol. Psychiatry*, *57*: 851–860.

MyExposome, Inc., (2022). Disponible en: <http://myexposome.com/fag/>.

Montecinos, A. & Aceituno, P. (2003). Seasonality of the ENSO-related rainfall variability in Central Chile and associated circulation anomalies. *J. Clim.*, *16*: 281–296.

Muir, D. & Howard, P. (2006). Are there other persistent organic pollutants? A challenge for environmental chemists. *Environ. Sci. Technol.*, *40*: 7157–7166.

National Research Council, (2007). Toxicity Testing in the 21st Century: A vision and a strategy. National Academies, Washington, DC.

Nguyen, L., Diamond, M., Kalenge, S., Kirkham, T., Holness, D. & Arrandale, V. (2022). Occupational Exposure of Canadian Nail Salon Workers to Plasticizers Including Phthalates and Organophosphate Esters. *Environ. Sci. Technol.*, *56*: 3193–3203.

Nicole, W. (2018). Wristbands for research: using wearable sensors to collect exposure data after hurricane Harvey. *Environ. Health Perspect.*, *126*.

Niedzwiecki, M., Walker, D., Vermeulen, R., Chadeau-Hyam, M., Jones, D. & Miller, G. (2019). The exposome: molecules to populations. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, *59*: 107-127.

NIEHS, (2016). National Institute of Environmental Health Science (NIEHS). Flame Retardants fact sheet. National Institutes of Health (NIH). U.S. Department of Health and Human Services. Disponible en: https://www.niehs.nih.gov/health/materials/flame_retardants_508.pdf/.

NIOSH, 1998. National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). National Occupational Exposure Survey (1981–1983).

Solutia, 1998. *Summary of Potential Exposures to Butyl Benzyl Phthalate*. St Louis, MO.

NLM, 1998. National Library of Medicine (NLM). Hazardous Substances Data Bank (HSDB). [Record No. 2107]

O’Connell, S., Kind, L. & Anderson, K. (2014). Silicone Wristbands as Personal Passive Samplers. *Environ. Sci. Technol.*, 48: 3327–3335.

OECD, (2009). Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). 2007 OECD list of high production volume chemicals. Disponible en: <https://oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MO/NO%282009%2940&doclanguage=en/>.

Okeme, J., Saini, A., Yang, C., Zhu, J., Smedes, F., Klanova, J. & Diamond M. (2016). Calibration of polydimethylsiloxane and XAD-pocket passive air samplers (PAS) for measuring gas- and particle-phase SVOCs. *Atmos. Environ.*, 143: 202–208.

O’Neil, M. (ed.) (2006). The Merck index - an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. 18th ed. Whitehouse Station (NJ), USA: Merck and Co.; pp. 1445.

Paulik, L., Smith, B., Bergmann, A., Sower, G., Forsberg, N., Teeguarden, J. & Anderson, K. (2016). Passive samplers accurately predict PAH levels in resident crayfish. *Sci. Total Environ.*, 544: 782–791.

Paulik, L., Hobbie, K., Rohlman, D., Smith, B., Scott, R., Kincl, L., Haynes, E. & Anderson, K. (2018). Environmental and individual PAH exposures near rural natural gas extraction. *Environmental Pollution*, 241: 397–405.

Pellizzari, E., Woodruff T., Boyles, R., Kannan, K., Beamer, P., Buckley, J., Wang, A., Zhu, Y. & Bennett D. (Environmental influences on Child Health Outcomes), (2019). Identifying and prioritizing chemicals with uncertain burden of exposure: opportunities for biomonitoring and health-related research. *Environ. Health Perspect.*, 127: 126001–126017.

PubChem, 2020. National Center for Biotechnology Information (NCBI). National Library of Medicine (NLM). PubChem Database by the United States National Institutes of Health (NIH). Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Quintana P., Hoh E., Dodder N., Matt G., Zakarian J., Anderson K., Akins B., Chu L., & Hovell M., (2019). Nicotine levels in silicone wristband samplers worn by children exposed to secondhand smoke and electronic cigarette vapor are highly correlated with child's urinary cotinine. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*, 29: 733–741.

R Core Team, (2021). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. Disponible en: <https://R-project.org/>.

- Rager, J., Strynar, M., Liang, S., McMahan, R., Richard, A., Grulke, C., Wambaugh, J., Isaacs, K., Judson, R., Williams, A. & Sobus, J. (2016).** Linking high resolution mass spectrometry data with exposure and toxicity forecasts to advance high-throughput environmental monitoring. *Environ. Int*, 88: 269–280.
- Ravindra, K., Sokhi, R. & van Grieken, R. (2008).** Atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons: source attribution, emission factors and regulation. *Atmos. Environ.*, 42: 2895–2921.
- Rocha, B., Asimakopoulos, A., Honda, M., da Costa, N., Barbosa, R., Barbosa, Jr. F. & Kannan, K. (2018).** Advanced data mining approaches in the assessment of urinary concentrations of bisphenols, chlorophenols, parabens and benzophenones in Brazilian children and their association to DNA damage. *Environ. Intern.*, 116: 269–277.
- Romanak, K., Wang, S., Stubbings, W., Hendryx, M., Venier, V. & Salamova, A. (2019).** Analysis of brominated and chlorinated flame retardants, organophosphate esters, and polycyclic aromatic hydrocarbons in silicone wristbands used as personal passive samplers. *J. Chromatogr. A.*, 1588: 41–47.
- Romonosky, D., Li, Y., Shiraiwa, M., Laskin, A., Laskin, J. & Nizkorodov S. (2017).** Aqueous Photochemistry of Secondary Organic Aerosol of α -Pinene and α -Humulene Oxidized with Ozone, Hydroxyl Radical, and Nitrate Radical. *The J. of Phys. Chem. A.*, 121: 1298-1309.

- RTECS, (1993).** Registry of Toxic Effects of Chemical Substances (RTECS). U.S. Department of Health and Human Services. National Toxicology Information Program (NTP), National Library of Medicine (NLM), Bethesda, MD.
- Rudel, R. & Perovich L. (2009).** Endocrine disrupting chemicals in indoor and outdoor air. *Atmos. Environ.*, *43*: 170–181.
- Rudel, R., Dodson, R., Perovich, L., Morello-Frosch, R., Camann D., Zuniga M., Yau A., Just A. & Brody J. (2010).** Semivolatile endocrine-disrupting compounds in paired indoor and outdoor air in two northern California communities. *Environ. Sci. Technol.*, *44*: 6583-6590.
- Sahu, L., Yadav, R. & Pal, D. (2016).** Source identification of VOCs at an urban site of western India: Effect of marathon events and anthropogenic emissions. *J. Geophys. Res. - Atmos.*, *121*: 2416–2433.
- Sauve, S. & Desrosiers M. (2014).** A review of what is an emerging contaminant. *Chemistry Central Journal*, *8*: 15–22.
- Schymanski, E., Singer, H., Longrée, P., Loos, M., Ruff, M., Stravs, M., Ripollés, V. & Hollender, J. (2014a).** Strategies to characterize polar organic contamination in wastewater: exploring the capability of high-resolution mass spectrometry. *Environ. Sci. Technol.*, *48*: 1811–1818.
- Schymanski, E., Jeon J., Gulde, R., Fenner, K., Ruff, M., Singer, H. & Hollender J. (2014b).** Identifying small molecules via high resolution mass spectrometry: communicating confidence. *Environ. Sci. Technol.*, *48*: 2097–2098.

Schymanski, E., Singer, H., Slobodnik, J., Ipolyi, I., Oswald, P., Krauss, M., Schulze, T., Haglund, P., Letzel T., Grosse S., Thomaidis N., Bletsou A., Zwiener C., Ibáñez M., Portolés T., de Boer R., Reid M., Onghena M., Kunkel U., Schulz W., Guillon, A.,... Hollender J. (2015). Non-target screening with high-resolution mass spectrometry: critical review using a collaborative trial on water analysis. *Anal. Bioanal. Chem.*, 407: 6237–6255.

Seed, J. (1982). Mutagenic activity of phthalate esters in bacterial liquid suspension assays. *Environ. Health Perspect.*, 45: 111–114.

Seethapathy, S., Gorecki T. & Li X. (2008). Passive sampling in environmental analysis. *J. Chromatogr. A.*, 1184: 234–253.

Seinfeld J. & Pandis S., (2016). Atmospheric chemistry and physics: from air pollution to climate change. *John Wiley & Sons, Inc., New York, USA*, p. 383–705.

SINCA, (2018). Sistema de Información Nacional de Calidad del Aire (SINCA). Información histórica 2018. Ministerio del Medio Ambiente (MMA). Disponible en: <https://sinca.mma.gob.cl/>.

TSCA, (2021). Toxic Substances Control Act (TSCA). Chemical Substance Inventory. Disponible en: <https://epa.gov/laws-regulations/summary-toxic-substances-control-act/>.

United Nations, (2018a). The Sustainable Development Goals Report. Department of Economic and Social Affairs. Statics Division.

United Nations, (2018b). The World's Cities in 2018: Data Booklet. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. ST/ESA/SER.A/417.

United Nations, (2019). World Urbanization Prospects: The 2018 Revision. Department of Economic and Social Affairs. Population Division. New York: United Nations. ST/ESA/SER.A/420.

United Nations, (2021). Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals. Ninth revised edition. New York and Geneva. ST/SG/AC.10/30/Rev.9.

Universidad de Chile, (2020). Programa de Reducción de Riesgos y Desastres, Unidad de Redes Transdisciplinarias, Vicerrectoría de Investigación y Desarrollo. Position Paper "Los territorios que habita(re)mos: ¿Qué futuro existe para las zonas de sacrificio?". Position Paper N°1, Serie Desastres Socionaturales. Santiago, Chile.

Uppal, K., Walker, D., Ken, L., Shuzhao, L., Young-Mi, G. & Jones, D., (2016). Computational metabolomics: a framework for the million metabolome. *Chem. Res. Toxicol.*, 29: 1956–1975.

van der Veen, I. & de Boer, J. (2012). Phosphorus flame retardants: properties, production, environmental occurrence, toxicity and analysis. *Chemosphere*, 88:1119-1153.

Wang, W., Asimakopoulos, A., Abualnaja, K., Covaci, A., Gevao, B., Johnson-Restrepo, B., Kumosani, T., Malarvannan, G., Minh, T., Moon, H., Nakata, H., Sinha, R. & Kannan, K. (2016). Synthetic phenolic antioxidants and their metabolites in indoor dust from homes and microenvironments. *Environ. Sci. Technol.* 50: 428–434.

- Wang, W. & Kannan K. (2019).** Quantitative identification of and exposure to synthetic phenolic antioxidants, including butylated hydroxytoluene, in urine. *Environ. Int.*, 128: 24–29.
- Wang, Y., Peris, A., Rashidujjaman, M., Ahmed, I., Nirupam, A., Nguyen, L., Urík, J., Eljarrat, E., Vrana, B., Jantunen, L. & Diamond, L. (2020).** Measuring exposure of e-waste dismantlers in Dhaka Bangladesh to organophosphate esters and halogenated flame retardants using silicone wristbands and T-shirts. *Science of The Total Environment*, 720: 137480.
- Wegglar, B., Gruber, B. & Focant, J. (2020).** Comprehensive two-dimensional gas-chromatography to study the human exposome: Current trend and perspectives. *Environ. Sci. & Health*, 15:16–25.
- WHO, (1989).** World Health Organization (WHO). Cypermethrin - Environmental Health Criteria 82. United Nations Environment Programme. International Labour Organization.
- WHO, (1998).** World Health Organization (WHO). Environmental Health Criteria 202: selected non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons. International Program on Chemical Safety, Geneva, Switzerland.
- WHO, (2011).** World Health Organization (WHO). WHO specification and evaluations for public health pesticides. Piperonyl Butoxide.
- WHO, (2022).** World Health Organization (WHO). Cancer-Fact Sheet. Newsroom. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer/>

- Wild, C. (2005).** Complementing the Genome with an “Exposome”: The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, *14*: 1847–1850.
- Wu, S., Fisher, J., Naciff, J., Laufersweiler, M., Lester, C., Daston, G. & Blackburn, K. (2013).** Framework for identifying chemicals with structural features associated with the potential to act as developmental or reproductive toxicants. *Chem. Res. Toxicol.*, *26*:1840–1861.
- Xie, Q., Guan, Q., Li, L., Pan, X. & Ho, C. (2021).** Exposure of children and mothers to organophosphate esters: Prediction by house dust and silicone wristbands. *Environ. Pollut.*, *282*: 117011
- Zhang, R., Li, C., Li, Y., Cui, X. & Ma, L. (2018).** Determination of 2,6-di-tert-butylhydroxytoluene and its transformation products in indoor dust and sediment by gas chromatography-mass spectrometry coupled with precolumn derivatization. *Sci. Total Environ.*, *619*: 552–558.
- Zidek, A., Macey, K., MacKinnon, L., Patel, M., Poddalgoda, D. & Zhang Y. (2017).** A review of human biomonitoring data used in regulatory risk assessment under Canada's chemicals management program. *Int. J. Hyg. Environ. Health.*, *220*: 167–178.

VI. ANEXOS

ANEXO 1: Definiciones de Categorías Clasificación por Fuentes/Usos

- i) **Saborizantes:** son agregados artificialmente a la comida para simular sabores. Aunque tienen origen natural, muchos son sintetizados artificialmente.
- ii) **Fragancias:** se utilizan como agentes de fragancia, en productos de limpieza para el hogar y ambientadores. También, pueden tener un origen natural, encontrándose en las hojas, flores, frutos u otras partes de las plantas, sin embargo, son mayoritariamente elaborados sintéticamente.
- iii) **Limpieza:** compuestos químicos utilizados en el hogar como surfactantes (detergentes), antibacteriales, suavizantes de telas.
- iv) **Cosméticos:** utilizados para la fabricación de productos de consumo personal aplicables directamente sobre la piel, esto incluye cremas, perfumes, fragancias, etc.
- v) **Medicinas:** usados en soluciones tópicas (sobre la piel), y posibles metabolitos de medicamentos consumidos.
- vi) **Biocidas:** utilizados como insecticidas, fungicidas, acaricidas, y antimicrobianos.
- vii) **Preservantes:** utilizados en la industria alimenticia para prevenir daños en los productos debido a factores biológicos, climáticos o temporales, como la oxidación de frutas y verduras; y patógenos en la comida empaquetada.
- viii) **Retardantes de Llama:** compuestos que incrementan significativamente el punto de ignición de los materiales tratados con ellos, y se agregan a varios implementos del hogar como muebles, electrodomésticos, textiles, alfombras, plásticos. Sirven para disminuir el riesgo de incendios, pero para muchos han sido demostrados efectos tóxicos y perjudiciales para la salud (NIEHS, 2016), por lo que varias generaciones de retardantes de combustión han sido creadas y son constantemente modificadas por las compañías.
- ix) **Intermediarios/Sub-productos/Residuos (ISR):** son usados durante la producción y manufactura de varios elementos industriales o de consumo. Sin embargo, pueden estar presentes en los productos finales como impurezas o residuos de otras reacciones no

deseadas, no teniendo una finalidad propia en el producto, ya que su utilidad radica en procesos intermedios o siendo utilizados como solventes.

- x) Resinas/Papel:** utilizados en la fabricación de papel y productos relacionados.
- xi) Sellantes/Adhesivos:** utilizados en la fabricación de adhesivos y sellantes para varias aplicaciones en el hogar como textiles, plásticos, electrodomésticos, y productos de cuero.
- xii) Pinturas/Revestimientos:** utilizados en la fabricación de pinturas, terminaciones y acabados en el hogar. Incluyen solventes para pinturas, sellantes, barnices y abrillantadores.
- xiii) Combustibles/Lubricantes:** utilizados como aditivos o lubricantes en aplicaciones industriales o en el hogar. Se incluyen compuestos que son agregados a bencina, diésel, parafina y otros derivados del petróleo para mejorar su rendimiento.
- xiv) Tinturas/Pigmentos:** utilizados en la fabricación de pigmentos y tintes para impresora, son los responsables de dar color al producto final.
- xv) Plásticos:** usados en la fabricación o como aditivos de los plásticos, este grupo se refiere principalmente a las moléculas conocidas como “ftalatos”, y su función es brindar las propiedades de elasticidad, color, transparencia y resistencia que conocemos a las tantas variedades de plástico que existen en el mercado.
- xvi) Productos Naturales:** compuestos de origen biológico y emitidos por vegetación o animales.
- xvii) Productos de Combustión:** productos de la combustión incompleta de materia orgánica, carbón, gasolina, gas natural, madera; y también tabaco y carne asada.
- xviii) Otros/Desconocidos:** compuestos químicos para los que no existe información suficiente o que son difíciles de clasificar.

ANEXO 2: Resultados de Análisis Estadísticos y Figura de Compuestos Tentativamente Identificados (CTIs) para grupos específicos de la Clasificación por Usos/Fuentes

Tabla Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación por Usos/Fuentes específicos en abundancia relativa y sus respectivas desviaciones estándar para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST).

Ciudad	IQ	TC	ST	IQ	TC	ST	IQ	TC	ST
Uso/Fuente	Abundancia Relativa			Desviación Estándar			Coeficiente de Variación (%)		
Saborizantes	76,504	53,599	41,142	34,743	14,126	12,701	45	26	31
Fragancias	134,007	138,999	112,993	11,534	4,995	46,264	9	4	41
Limpieza	78,220	25,253	36,218	40,760	10,563	19,341	52	42	53
Cosméticos	174,022	170,168	131,605	95,374	52,672	34,755	55	31	26
Medicina	0,574	0,301	0,646	0,157	0,084	0,403	27	28	62
Biocida	8,617	23,998	11,866	4,172	25,435	7,376	48	106	62
Preservantes	2,864	3,625	26,927	3,992	2,774	40,237	139	77	149
Retardantes de Llama	0,765	3,997	5,011	0,200	5,048	6,492	26	126	130
ISR	26,090	51,486	67,102	10,362	64,843	24,450	40	126	36
Resinas/Papel	ND	ND	0,213	0,000	0,000	0,000	ND	ND	0
Adhesivos/Sellantes	12,588	2,275	18,064	11,777	0,654	15,547	94	29	86
Pinturas/Revestimientos	2,153	1,000	1,643	2,974	0,571	1,951	138	57	119
Combustibles/Lubricantes	48,752	39,241	42,386	49,928	16,699	29,996	102	43	71
Tinturas/Pigmentos	0,609	0,434	0,671	0,588	0,059	0,849	97	14	126
Productos de Combustión	27,814	10,869	26,062	18,261	6,874	6,078	66	63	23
Plásticos	224,907	112,674	157,415	91,157	73,855	122,331	41	66	78
Productos Naturales	41,094	120,151	78,521	2,576	98,420	33,061	6	82	42
Otros	77,491	78,885	149,580	5,680	12,432	74,360	7	16	50
Desconocidos	48,853	58,756	42,791	3,449	39,000	10,139	7	66	24

ND*: no detectado

Tabla Análisis no paramétricos Kruskal-Wallis, y Dunn (post-hoc) para CTIs según la Clasificación por Usos/Fuentes específica en ciudades de Chile: IQ, ST y TC.

Análisis	Kruskal-Wallis			Dunn	
	Chi-cuadrado	Grados de libertad	Valor p	Ciudades	Valor p
Saborizantes	3,822	2,0	0,150	SantiagoxIquique	0,026**
Limpieza	4,255	2,0	0,110	TocopillaxIquique	0,018**
Medicinas	4,622	2,0	0,100*	TocopillaxIquique	0,018**
				TocopillaxSantiago	0,068*
Retardantes de llama	3,466	2,0	0,180	SantiagoxIquique	0,037**
				TocopillaxIquique	0,090*
ISR	2,488	2,0	0,290	SantiagoxIquique	0,068*

*: $0,100 > p > 0,050$: diferencias marginales;

** : $p < 0,050$: diferencias significativas

Clasificación por Usos/Fuentes

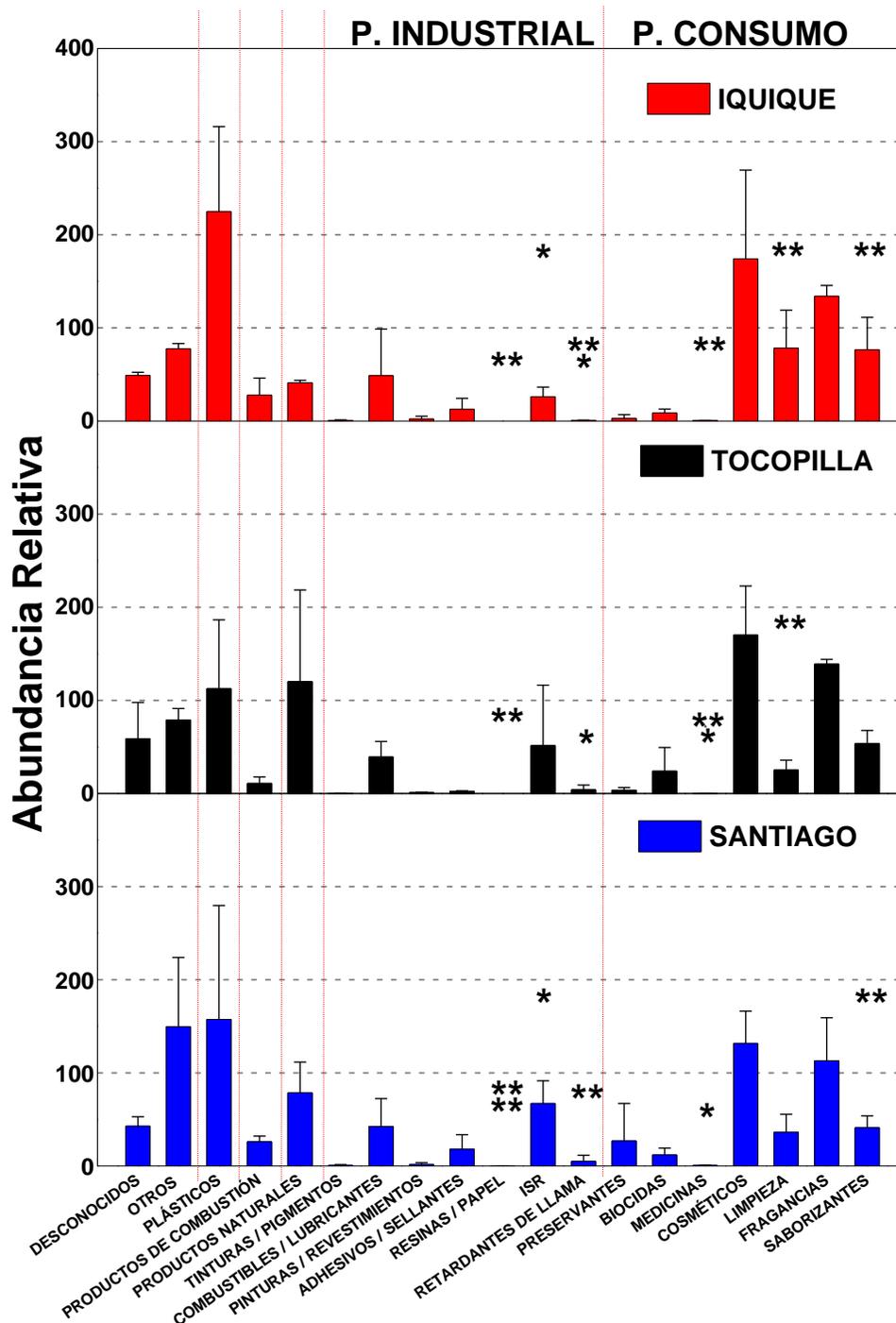
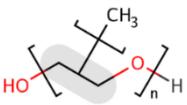
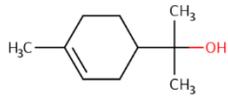
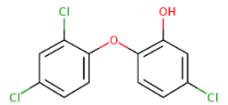
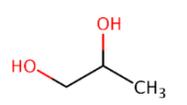
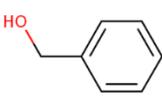
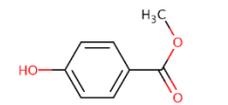
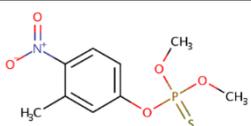
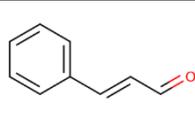
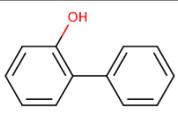
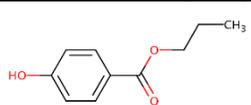
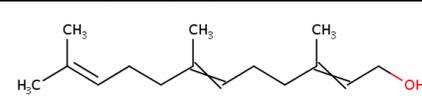
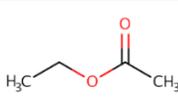
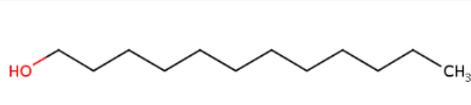
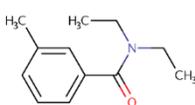


Figura Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación Química por Usos/Fuentes para las ciudades de Iquique (IQ), Tocopilla (TC) y Santiago (ST). Las diferencias están definidas según:

*: 0,100 > p > 0,050: diferencias marginales; **: p < 0,050: diferencias significativas

ANEXO 3: Estructuras Químicas para Compuestos Tentativamente Identificados según la Clasificación de Pesticidas FIFRA

Tabla Compuestos tentativamente identificados (CTIs) clasificados por la FIFRA. Estructuras químicas extraídas de la Comptox Chemicals Dashboard Database de la EPA.

		
Polipropilenglicol (PPG)	α-Terpineol (α-TPL)	Triclosán (TCN)
		
Propilen Glicol (PG)	Alcohol Bencílico (BNOH)	Metilparabeno (MPB)
		
Fenitrotión (FNT)	(E)-Cinamaldehido (CAD)	o-Hidroxibifenil (O-HBP)
		
Propilparabeno (PPB)	Farnesol (FL)	
		
Acetato de Etilo (EtAc)	1-Dodecanol (1-DOH)	
		
Diethyltoluamida (DEET)	Ácido Oleico (OA)	

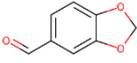
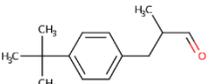
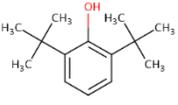
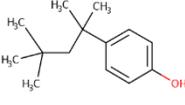
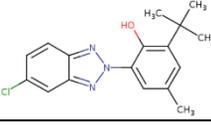
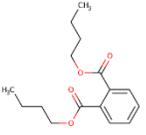
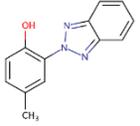
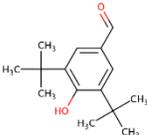
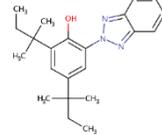
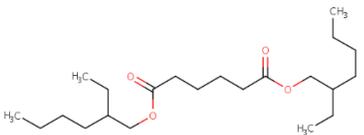
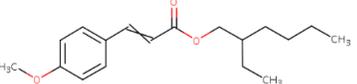
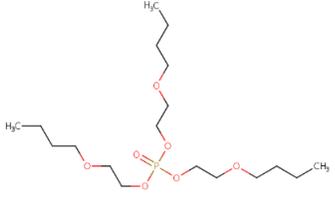
ANEXO 4: Estructuras Químicas para Compuestos Tentativamente Identificados según la Clasificación de Carcinogenicidad IARC & EPA

Tabla Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación IARC & EPA. Estructuras químicas extraídas de la Comptox Chemicals Dashboard Database de la EPA.

Acenafileno (ACY)	Pireno (PY)	Cloruro de bencilo (BC)
o-Hidroxibifenil (O-HBP)	Cumarina (COU)	Anhídrido succínico (SA)
Cafeína (CF)	Acetato de bencilo (BA)	Terbutilazina (TA)
Bencil butil ftalato (BBPth)	Cipermetrina (CMT)	
Dimetil ftalato (DMPth)	Colesterol (CT)	
Dietil ftalato (DEPth)	Tetrametrina (TM)	

ANEXO 5: Estructuras Químicas para Compuestos Tentativamente Identificados según la Clasificación de Compuestos Emergentes (CECs)

Tabla Compuestos tentativamente identificados (CTIs) bajo la Clasificación de Contaminantes Emergentes (CECs). Estructuras químicas extraídas de la Comptox Chemicals Dashboard Database de la EPA.

			
1-Naftol (1N)	Piperonal (PRL)	Lilial (LA)	
			
2,6-bis(1,1-dimetil) fenol (2,6-DTBP)	4-(1,1,3,3-tetrametilbutil) fenol (4-t-O)	Bumetrizol (UV326)	
			
Dibutil ftalato (DBPth)	Drometrizol (UVP)	3,5-di-tert-butil-4-hidroxi-benzaldehid o (BHT-OCH)	2-(2-H-benzotriazol-2-il)-4,6-bis(1,1-dimetilpropil) fenol (UV328)
			
Bis(2-etilhexil) adipato (DEHA)	Butoxipiperonil (PBO)		
			
Octil metoxicinamato (OMC)	2-butoxietanol fosfato [3:1] (TOBEP)		