

## Dioxinas y salud

Manolis Kogevinas y Gemma Janer

Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Barcelona.

Las dioxinas son un conjunto de sustancias organocloradas, lipofílicas, bioacumulativas y persistentes en el ambiente. En los humanos, las dioxinas se metabolizan y se eliminan lentamente<sup>1</sup>. La 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-para-dioxina (TCDD) es la más tóxica de la familia de las policloro-dibenzo-para-dioxinas (PCDD). Los policloro-dibenzofuranos (PCDF) y algunos policlorobifenilos (PCB), también llamados «PCB semejantes a las dioxinas» (*dioxin-like*), poseen una actividad y una estructura química similar a las dioxinas con mecanismos de actuación y efectos en la salud parecidos (fig. 1). Los PCB tuvieron una amplia aplicación industrial, principalmente en transformadores eléctricos; en cambio, las dioxinas y los furanos son contaminantes sin ninguna aplicación industrial. En esta revisión nos referiremos con el nombre de dioxinas a todos estos compuestos, salvo que especifiquemos lo contrario.

Las dioxinas se encuentran ubicuas en el suelo, en los sedimentos y en el aire. Excluyendo las exposiciones ocupacionales o las accidentales, la mayor parte de la exposición humana a las dioxinas se debe a la dieta. La TCDD está considerada por la International Agency for Research on Cancer (IARC) como carcinógena para los humanos, aunque también se ha asociado con otros efectos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó, en 1998, que la ingestión de dioxinas en humanos adultos no debería sobrepasar los límites de 1 a 4 pg/kg peso/día, añadiendo que deberían realizarse todos los esfuerzos necesarios para conseguir un límite por debajo de 1 pg<sup>2</sup>. Actualmente, una importante proporción de la población de los países industrializados recibe una exposición por encima de la ingestión diaria tolerable (IDT). Los pocos datos existentes sobre el grado de exposición en España nos sitúan entre los países con más alta exposición de Europa<sup>3</sup>. La reaparición de las dioxinas en la prensa internacional, cuando estalló la crisis belga de los alimentos contaminados, puso de manifiesto graves deficiencias en los controles de las cadenas alimentarias. En esta revisión presentaremos los conocimientos actuales sobre la exposición de la población a las dioxinas y sus posibles efectos sobre la salud. También consideraremos, brevemente, los posibles efectos de una crisis como la ocurrida en Bélgica y revisaremos las medidas actuales de control de los alimentos, así como las que se deberían introducir.

### Exposición

Existen 210 congéneres distintos de las dioxinas y los furanos policlorados. Estos compuestos tienen mecanismos de actuación similares, de manera que pueden provocar efectos parecidos en la salud. Estas características hicieron posible el desarrollo de un algoritmo internacional de potencia

relativa, utilizando los llamados equivalentes tóxicos internacionales (I-TEQ). La exposición a las dioxinas en los humanos suele darse por varios de estos compuestos a la vez. La actividad total de una mezcla compleja se expresa como la suma ponderada de todos los agentes químicos semejantes a las dioxinas<sup>4,5</sup>. Este esquema incluye 17 dioxinas, algunos furanos y un pequeño número de PCB semejantes a las dioxinas, que son los más prevalentes en la exposición humana. Las principales fuentes de exposición humana a las dioxinas en España y en Europa occidental son, actualmente, las incineradoras de residuos y las industrias de reciclaje de metal<sup>1</sup>. Otras fuentes que fueron muy importantes hace unos años han sido drásticamente reducidas, como es el caso de las emisiones de las papeleras industriales y el uso de clorofenoles y de herbicidas contaminados por dioxinas; por ejemplo, el agente naranja. En España no existen datos de las tendencias temporales de los niveles de dioxinas; sin embargo, los datos disponibles de países del norte y del noroeste de Europa indican que la exposición humana a las dioxinas se incrementó durante este siglo hasta los años setenta y ochenta, para posteriormente disminuir, primero con el control de las emisiones de las papeleras y la prohibición

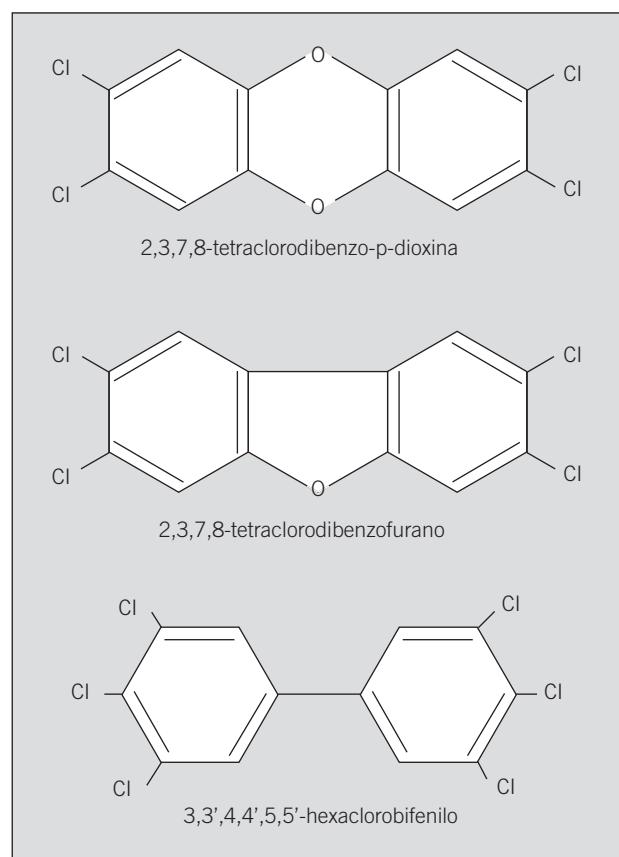


Fig. 1. Estructura química de las dioxinas y compuestos similares.

Correspondencia: Dr. M. Kogevinas.  
Unitat de Recerca Respiratòria i Ambiental.  
Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).  
Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona.  
Correo electrónico: kogevinas@imim.es

Recibido el 24-8-2000; aceptado para su publicación el 18-10-2000

Med Clin (Barc) 2000; 115: 740-748

del uso de herbicidas, y después con el control de la emisiones de las incineradoras de residuos urbanos, hospitalarios e industriales<sup>6</sup>. En la actualidad no se producen PCB, pero permanecen en valores altos en el ambiente debido a su uso descontrolado en el pasado y a su persistencia en el medio. También se encuentran PCB en miles de transformadores eléctricos, algunos aún en uso y otros almacenados en altas cantidades pendientes de ser eliminados. La exposición humana a las dioxinas se limita casi de forma exclusiva a la dieta (95% de la exposición total), particularmente en la leche y en los productos lácteos, en el pescado y en la carne, es decir, en todo tipo de alimentos que contengan altas proporciones de lípidos. La importancia de determinados alimentos para la exposición de poblaciones específicas puede variar; por ejemplo, el consumo de pescado contaminado parece ser más importante para los alemanes y los nórdicos que para otros europeos, debido a la alta contaminación del mar Báltico y al elevado contenido de lípidos en el pescado consumido por estas poblaciones. En cambio, en España, según indican estudios realizados en Tarragona, las legumbres pueden ser más importantes que en otras poblaciones europeas<sup>7</sup>.

En España, el promedio de la exposición a las dioxinas a través de la dieta se estima en 3,0 pg I-TEQ/kg de peso corporal/día, que equivale a unos 210 pg I-TEQ/día, asumiendo un peso corporal medio de 70 kg<sup>3</sup>. La exposición diaria estimada en España se encuentra entre las más altas de la Unión Europea (tabla 1). Además, debe tenerse en cuenta que este valor solamente incluye la exposición a las dioxinas, y no a los PCB, mientras que los límites de ingestión recomendados por la OMS también incluyen la exposición a los PCB. Según los datos obtenidos en los análisis de PCB realizados en productos alimentarios del Reino Unido, de los Países Bajos y de Suecia, los PCB semejantes a las dioxinas contribuyen en un 50% de la exposición total de la dieta medida como I-TEQ. En consecuencia, es probable que en muchos países la media total de exposición a I-TEQ esté en el rango o sea mayor que el IDT de la OMS, lo que indica que una gran proporción de la población recibe una exposición por encima del IDT.

En el ámbito laboral y en los accidentes industriales pueden hallarse exposiciones mucho más altas que las recibidas por la población general, como en el caso de Seveso (Italia), donde en 1976 tuvo lugar una explosión en una industria productora de herbicidas triclorofenoles que contaminó una gran área cercana.

En los últimos años, la investigación sobre los posibles efectos de las dioxinas en los humanos se ha centrado en los efectos que aparecen en los niños debido a su elevada exposición. Los embriones están expuestos a las dioxinas a través de la placenta durante el embarazo y, además, reciben una exposición a altas dosis de dioxinas durante la lactancia, dado que la leche materna tiene un alto contenido de lípidos. Una lactancia de 6 meses representa un 12% de

TABLA 1

**Estimación de la exposición media por la alimentación en pg I-TEQ/kg peso corporal/día<sup>3</sup>**

País	Exposición media
Dinamarca	2,44
Finlandia	1,36
Francia	2,21
Alemania	0,99
Países Bajos	0,93
España	3,0
Suecia	1,81
Reino Unido	0,86-1,3

la exposición total a las dioxinas durante los 25 primeros años de vida. Los análisis de dioxinas en la leche materna, realizados en España, indican unos valores de alrededor de 20 pg TEQ/g de materia grasa.

### Metabolismo y mecanismos de actuación

Las dioxinas son lipofílicas, bioacumulativas y se metabolizan y eliminan lentamente. La vida media de estos compuestos es larga; en el caso de la TCDD, se cifra entre 7 y 8 años<sup>1</sup>. Las dioxinas se acumulan en el tejido adiposo, y se calcula que en aproximadamente 40 años (cinco vidas medias) se llega a un equilibrio dinámico entre la ingestión y la eliminación fecal.

En un adulto, la dosis de dioxinas por ingestión diaria es, aproximadamente, 5.000 veces menor que la carga corporal (cantidad total de dioxinas acumuladas en el tejido adiposo); en consecuencia, los pequeños aumentos de la ingestión diaria durante breves períodos de tiempo no tienen ninguna repercusión en la dosis corporal total.

Se cree que la mayoría de los efectos de las dioxinas se producen mediante el receptor intracelular Ah, que está altamente preservado en diferentes especies de animales<sup>8</sup>. Los estudios realizados en ratones *knock-out* (sin el gen del receptor Ah) han indicado que, en ausencia del gen del receptor Ah, no se observan las manifestaciones clásicas de la exposición, como la hepatotoxicidad, el cáncer y las malformaciones. La activación del receptor Ah por un ligando, como es la TCDD, induce la siguiente secuencia de efectos: el receptor Ah y el ligando penetran en el núcleo, conectan con la proteína ARNT y, posteriormente, con el ADN, induciendo la transcripción de los genes diana. El complejo AhR-Arnt está reconocido por las secuencias reguladoras de los genes diana (*DRE-dioxin response elements*), presentes en un gran número de genes como, por ejemplo, el *CYP1A1*, el *-1A2*, el *-1B1*, la NAD(P)H-menadión oxirreductasa, las glutatión transferasas, la interleucina 1β (IL1β), los factores del crecimiento de transformación (TGFrα, β2) y los protooncogenes *c-jun* y *c-fos*. La vía de exposición a la TCDD tiene poca importancia en relación con el tipo de efectos inmunotóxicos, efectos sobre el desarrollo y otros, siendo estos efectos parecidos, independientemente de si la exposición ha sido crónica o aguda<sup>8,9</sup>.

### La evaluación de la carcinogenicidad de las dioxinas en humanos (IARC, 1997)

La IARC es la agencia especializada de la OMS que realiza las evaluaciones de los agentes cancerígenos. Dichas evaluaciones acaban clasificando los agentes en cinco categorías: 1 (cancerígeno humano), 2A (probablemente cancerígeno), 2B (posiblemente cancerígeno), 3 (evidencias inadecuadas/no concluyentes) y 4 (evidencias que indican que no es cancerígeno). Las dioxinas estaban, en un principio, incluidas en la categoría 2B, pero en la revaluación de 1997 se clasificaron en la categoría 1. Dicha evaluación se basa en evidencias «suficientes» (terminología utilizada por la OMS) en animales de experimentación, «limitadas» en estudios epidemiológicos y en fuertes evidencias experimentales de un mecanismo de actuación similar en animales y en humanos<sup>1</sup>.

### La definición de la ingestión diaria tolerable de la OMS (1998)

La recomendación de la OMS para la IDT<sup>2</sup> se basa en la definición de los niveles mínimos observados con efectos adver-

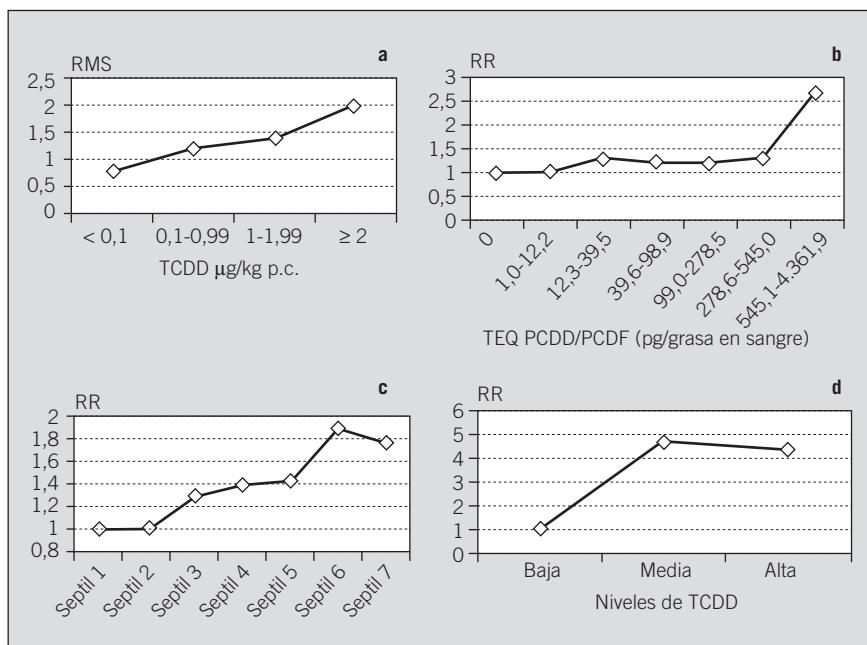


Fig. 2. Mortalidad por todos los cánceres según el grado de exposición a dioxinas; a) cohorte del accidente de BASF, Alemania (Ott y Zober, 1996); b) cohorte de Beohringer-Ingelheim, Alemania (Flesch-Janys, 1996); c) cohorte de trabajadores en plantas de Estados Unidos, (Steenland, 1999); d) cohorte de trabajadores expuestos a fenoxyherbicidas, clorofenoxy y contaminantes, Holanda (Hooiveld et al, 1999). TCDD: 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-pa-dioxina; PCDD: policloro-dibenzo-pa-dioxinas; PCDF: policloro-dibenzofurano; TEQ: equivalentes tóxicos; RMS: razón de mortalidad estandarizada; RR: riesgo relativo.

sos (LOAEL). Los LOAEL se definen sobre la base de los efectos adversos más sensibles que han sido observados en los experimentos con animales. En el caso de las dioxinas, los efectos críticos utilizados para la definición de los LOAEL son:

- Reducción del número de espermatozoides en crías de ratas.
- Supresión inmunitaria en crías de ratas.
- Incremento de malformaciones congénitas en crías de ratas.
- Trastornos en la conducta y el aprendizaje en crías de macacos *Rhesus*.
- Endometriosis en macacos *Rhesus*.

Teniendo en cuenta la diferencia de masa corporal y de metabolización entre los animales y los humanos, los LOAEL definidos por estos efectos correspondían a una ingestión diaria, en los humanos, de 14-37  $\mu\text{g}$  TCDD/kg de peso corporal. A este intervalo se le aplicó un factor de seguridad de 10 (la mayoría de las veces se aplica un factor de seguridad de 100) para deducir el IDT final de 1-4 TEQ  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de peso por día.

### Efectos en animales de experimentación

La exposición a la TCDD se ha asociado a un abanico muy amplio de efectos como, por ejemplo, el cáncer, distintos efectos endocrinos, efectos reproductivos en ambos géneros y efectos sobre el desarrollo, entre otros<sup>3,10</sup>. Aunque la dosis LD50 (dosis letal para el 50% de los animales) es muy diferente entre especies de animales, dichas diferencias no son tan claras cuando se evalúan otros efectos, como la fetotoxicidad. Los conocimientos actuales indican que los humanos no son una especie especialmente resistente a las dioxinas y responden a ellas de una manera similar a otras especies.

### Estudios epidemiológicos

Entre los estudios epidemiológicos de dioxinas y salud se encuentran los de exposición industrial en trabajadores implicados en la producción de fenoxyherbicidas y clorofeno-

les: los de la población de Seveso expuesta a un accidente industrial; los de los trabajadores o militares expuestos durante la aplicación de herbicidas, y los basados en la población general (estudios de casos y controles). A continuación se presentan los estudios más informativos, ya sea por el número de personas incluidas como por los altos grados de exposición (de 10 a 1.000 veces más que la población general), pero particularmente por la validación del nivel de exposición mediante análisis de sangre. Estos estudios son los que se consideraron, principalmente, en las evaluaciones de la OMS<sup>1,2</sup>:

- Estudio prospectivo de las personas que en 1976, cuando ocurrió el accidente industrial, residían en el área de Seveso; concretamente 750 personas en la zona más cercana (zona A), con niveles medios de 334 pg/g después del accidente, y 5.000 individuos en un área menos contaminada (zona B), con niveles medios de 111 pg/g después del accidente<sup>11-15</sup>.
- Estudio de la cohorte Ranch Hand, formada por 1.261 militares estadounidenses aplicadores del herbicida agente naranja en Vietnam, con valores medios, según la IARC, de 180 pg/g al final del período de exposición<sup>16-19</sup>.

TABLA 2

### Mortalidad por todas las neoplasias en cohortes industriales evaluadas por la IARC/OMS<sup>1</sup>

Referencia	N.º de muertes	RME (IC del 95%) <sup>a</sup>
IARC Cohorte internacional Kogevinas et al, 1997 <sup>21,a</sup> Poblaciones industriales (subcohortes con altas exposiciones) Steenland et al, 1999 <sup>25,b</sup> Becher et al, 1996 <sup>28,c</sup> Hooiveld et al, 1997 <sup>30,d</sup> Ott y Zober, 1996 <sup>32,e</sup> (accidente de BASF)	394 40 105 51 18	1,2 (1,1-1,3) 1,6 (1,2-1,8) 1,3 (1,0-1,5) 1,5 (1,1-1,9) 1,9 (1,1-3,0)

<sup>a</sup>Razón de mortalidad estandarizada (RME) e intervalo de confianza (IC) del 95%.

<sup>b</sup>Veinte años desde la primera exposición; <sup>c</sup>RME para trabajadores en el septil más alto de exposición a dioxinas. La RME para la cohorte entera fue de 1,13 (IC del 95%, 1,02-1,25; 377 muertes); <sup>d</sup>cohorte I y II; <sup>e</sup>cohorte A; <sup>f</sup>trabajadores con cloracné, 20 años después de la exposición durante el accidente.

- Estudio de una cohorte realizado por la IARC/OMS en la que se incluyeron 21.863 trabajadores/as que elaboraban o utilizaban herbicidas y clorofenooles contaminados con dioxinas en 36 industrias de 12 países. Sus niveles de TCDD estaban entre 3 y 389 pg/g medidos muchos años después de la exposición<sup>20-23</sup>. Dentro de este estudio internacional, los realizados en Estados Unidos<sup>24-27</sup>, Alemania<sup>28,29</sup> y Holanda<sup>30</sup> son los que mejor han caracterizado la exposición y han encontrado, posiblemente, los niveles más altos. Los valores medios al final del período de la exposición fueron de 2.000, 141 y 286 pg/g, respectivamente. En la cohorte de Estados Unidos se estudió la mortalidad en 5.172 trabajadores y la morbilidad por diferentes causas en un subgrupo de aproximadamente 500 trabajadores.
- Estudio de una pequeña cohorte de 138 trabajadores de la empresa BASF (Alemania) involucrados en un accidente industrial, con valores de 400 pg/g<sup>31,32</sup>, no incluido en la cohorte de la IARC/OMS.

### Efectos cancerígenos en humanos

En los estudios de trabajadores expuestos a las dioxinas se ha detectado un incremento de la mortalidad por cáncer de aproximadamente un 50%<sup>1</sup>. El aumento, aunque moderado, fue estadísticamente significativo en todas las cohortes (tabla 2). En todos los estudios con suficientes datos para evaluar la exposición se observó una tendencia ascendente del riesgo de morir por cáncer con el incremento de la exposición a las dioxinas (fig. 2)<sup>25,29,30,32</sup>. Los estudios que evaluaron la latencia encontraron un incremento del riesgo con el tiempo, desde la primera exposición<sup>21,25</sup>. En varias de estas cohortes se ha apreciado un aumento del riesgo de sarcomas en tejidos blandos, de linfomas no hodgkinianos y de cáncer de pulmón. Para cánceres específicos se evaluó la dosis-respuesta por el cáncer de pulmón en la cohorte de Estados Unidos<sup>25</sup>, y por los sarcomas y los linfomas en la cohorte internacional<sup>22</sup>. En los tres tumores se encontró una clara asociación positiva con el incremento de la exposición a las dioxinas. En la cohorte internacional se observó un riesgo elevado de cáncer de mama en varones y mujeres, cáncer endometrial, testicular y tumores en las glándulas suprarrenales<sup>21</sup>; sin embargo, aunque algunos de estos hallazgos eran estadísticamente significativos, estaban basados en un número de muertes reducido. El exceso de riesgo en cánceres de mama y endometriales contrasta con los resultados de algunos bioensayos crónicos, en los cuales la TCDD inhibía el desarrollo de los tumores espontáneos de mama y de útero en ratas<sup>33</sup>. En su conjunto, los resultados de las cohortes industriales indican un aumento de la mor-

talidad por cáncer, pero los resultados por cánceres específicos no son consistentes entre las distintas cohortes. Según el resultado del seguimiento de la mortalidad 20 años después del accidente de Seveso y de la incidencia de cáncer 15 años después<sup>12</sup>, no se produjo un incremento global del riesgo de cáncer, a excepción de los últimos cinco años de seguimiento. La mortalidad y la incidencia de cáncer y de neoplasias del sistema linfático y hematopoyético fueron más elevadas en la zona de mayor exposición en ambos sexos. En las mujeres de esta zona se incrementó la mortalidad por cáncer hepatobiliar, mientras que en los varones aumentó la mortalidad por cáncer de pulmón y rectal. En el cáncer de mama no se observó un incremento de la mortalidad ni de la incidencia.

Cuando se examinan los resultados sobre el riesgo de cáncer, en los estudios epidemiológicos más informativos, deben destacarse una serie de aspectos<sup>1,2</sup>. En primer lugar, en los estudios de cohortes industriales con una definición adecuada de la exposición se encontró un bajo exceso de riesgo para todas las neoplasias combinadas. Este exceso de riesgo tuvo una alta significación estadística, por lo que se pudo excluir el efecto del azar. El riesgo tendía a ser más elevado en los trabajadores con mayor exposición. En alguno de estos estudios se incrementó el riesgo de algunos cánceres específicos (linfomas, mieloma múltiple, sarcoma de tejido blando, cánceres de pulmón, de hígado, de mama, de testículo y endometrial). Sin embargo, los resultados no son consistentes entre los diversos estudios y no parece existir ningún cáncer predominante asociado a la exposición a las dioxinas. Hay muy pocos precedentes de carcinógenos que influyan en el riesgo de cáncer, sin un claro exceso para ningún tipo específico; es el caso de las radiaciones ionizantes en los supervivientes de la bomba atómica y el del tabaco. No obstante, en estos casos existen riesgos elevados para ciertos cánceres específicos<sup>1</sup>.

### Efectos no cancerígenos en humanos

La exposición humana a la 2,3,7,8-TCDD se ha asociado con varios efectos no cancerígenos (tabla 3). Muchas de las hipótesis examinadas son biológicamente plausibles, en el sentido de que existen evidencias en los experimentos de laboratorio o en los animales que soportan este efecto. Las evidencias epidemiológicas en los humanos son actualmente concluyentes tan sólo para los efectos dermatológicos y los incrementos temporales en las enzimas hepáticas, aunque aumentan cada vez más las evidencias de la asociación entre las enfermedades cardiovasculares y las alteraciones del tiroides, tanto en adultos como en niños.

TABLA 3

### Resumen de las evidencias epidemiológicas sobre los efectos de las dioxinas en humanos adultos

Efecto	Evidencias epidemiológicas
Efectos dermatológicos (cloracné)	Asociación comprobada
Cáncer	Asociación comprobada
Efectos gastrointestinales y enzimas hepáticas	Incrementos temporales comprobados de enzimas hepáticas
Enfermedades cardiovasculares y cambios en concentraciones lipídicas	Asociación positiva en muchos estudios de altas dosis pero resultados no totalmente uniformes. Dosis-respuesta en algunos estudios
Diabetes	En su totalidad resultados no uniformes. Incremento del riesgo en Seveso y cohorte Ranch Hand
Efectos reproductivos/hormonas de la reproducción	Resultados no uniformes con relación a las hormonas de la reproducción. Cambio en la proporción de sexos al nacimiento en parejas altamente expuestas en Seveso. No existen aún datos sobre posibles efectos en mujeres para problemas como la endometriosis
Función tiroidea	Algunos cambios en T4, TSH, TGB, y T3. Resultados no totalmente uniformes
Efectos neurológicos/psicológicos	Resultados no uniformes
Aparato respiratorio	Resultados no uniformes
Sistema genitourinario	Resultados no uniformes
Efectos inmunológicos	Resultados no uniformes

### *Efectos dermatológicos*

El cloracné es el efecto dérmico más ampliamente reconocido de la exposición a la TCDD. Después de todos los accidentes registrados se ha encontrado cloracné en algunos trabajadores de las instalaciones de producción de clorofenoles y de fenoxiherbicidas, donde tuvo lugar la exposición. En el accidente de Seveso, el cloracné fue diagnosticado en al menos 193 de los residentes expuestos (0,6%), mayoritariamente niños<sup>11</sup>. No está claro si los niños son más susceptibles o si recibieron una mayor exposición a la TCDD. En las industrias de Estados Unidos y Alemania, muchos años después de la exposición, el cloracné persistió en pocos trabajadores<sup>34</sup>. En los residentes de Seveso, el cloracné desapareció después de la interrupción de la exposición, a pesar de que algunos casos presentaban unos valores altísimos de TCDD<sup>11</sup>.

Aunque el cloracné está asociado con el grado de exposición a la TCDD, no existe una correspondencia directa entre la exposición y su aparición. Las personas con cloracné grave han resultado tener regularmente una mayor exposición que aquéllas con cloracné moderado o sin él. De todas maneras, la ausencia de cloracné no es equivalente a la ausencia de exposición, y tampoco su presencia es necesariamente equivalente a la exposición a dioxinas.

Aparte del cloracné, se han descrito otros efectos dérmicos entre las personas expuestas a la TCDD, por ejemplo, ojos rojos e irritados, conjuntivitis y blefaritis, quistes en los párpados, hiperpigmentación e hirsutismo, aunque estos hallazgos han sido registrados con menos frecuencia que el cloracné.

### *Efectos gastrointestinales/enzimas hepáticas*

El tamaño del hígado aumentó en los trabajadores de dos industrias productoras de clorofenol y temporalmente en cinco de los 22 residentes de Seveso con cloracné grave<sup>35</sup>, pero no se observó hepatomegalía en otras poblaciones de trabajadores o en aplicadores de herbicidas contaminados. Poco tiempo después del accidente de Seveso se observaron concentraciones crecientes de GGT (gammaglutamiltransferasa) en los niños, pero disminuyeron durante los 5 años posteriores al accidente<sup>35</sup>. En los trabajadores de varias industrias productoras de triclorofenol se han observado valores de GGT persistentemente altos, y concentraciones significativamente elevadas en los aplicadores de herbicidas contaminados<sup>36</sup>. El incremento de las concentraciones séricas de ALT y AST es probablemente un efecto pasajero de una exposición aguda. En 1976, las cifras de ácido D-glucárico aumentaron en los adultos y los niños de Seveso, pero en 1981 estaban dentro del rango de normalidad<sup>37</sup>; en cambio, en la cohorte Ranch Hand no se encontraron valores altos<sup>36</sup>. Se realizaron dos estudios para examinar el metabolismo de la porfirina en los trabajadores de industrias productoras de TCP. En uno de ellos se observó que 11 de 29 personas con cloracné desarrollaron porfiria cutánea tardía<sup>38</sup>, mientras que en el segundo, realizado en Estados Unidos, no se encontró asociación entre la exposición a la TCDD y la prevalencia de esta afección<sup>39</sup>.

### *Efectos neuropsicológicos*

Hay numerosos informes que asocian la exposición aguda o crónica a la TCDD con dolor de cabeza, insomnio, nerviosismo, irritabilidad, depresión y ansiedad, pérdida de libido o encefalopatía. Algunos de estos informes describen síntomas persistentes. Se han descrito algunas correlaciones positivas para la cohorte Ranch Hand (coordinación anor-

mal)<sup>36</sup> y para los trabajadores de la empresa ICMESA en Seveso (polineuropatías en las extremidades inferiores)<sup>40</sup>. En cambio, en el estudio de Estados Unidos<sup>41</sup> y en la cohorte Ranch Hand<sup>36</sup>, no se ha encontrado ninguna asociación entre la exposición a la TCDD y las depresiones.

### *Función tiroidea*

La función tiroidea se ha asociado a la exposición a dioxinas en algunas cohortes de trabajadores y en la Ranch Hand, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos ni tampoco consistentes. En una fábrica de producción de TCP, el radioinmunoanálisis de T4 y el de TGB no demostraron ninguna diferencia significativa entre los trabajadores expuestos y los no expuestos<sup>42</sup>. En la cohorte del accidente de BASF, la TSH, la T4 y la TE3G se mantuvieron entre límites normales, mientras que las concentraciones de TGB y T4 se correlacionaron positivamente con las de TCDD<sup>44</sup>. En la cohorte de Estados Unidos, las diferencias entre expuestos y no expuestos no fueron estadísticamente significativas, aunque los valores de tiroxina libre y de T4 fueron elevados en los trabajadores de producción de TCP<sup>27</sup>. En la cohorte Ranch Hand se asoció un ligero incremento de las concentraciones de tirotropina TSH con la TCDD, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos<sup>44</sup>.

Dos estudios europeos evaluaron la relación existente entre la exposición prenatal y el tiempo de lactancia con la función tiroidea en los niños. En estos estudios se observó una asociación significativa entre las concentraciones de dioxinas en la leche materna y las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas<sup>45</sup>; además, se encontró una relación dosis-respuesta positiva entre los títulos de TSH en la segunda semana y el tercer mes de vida y las dioxinas de la leche materna. Los bebés expuestos a valores superiores al promedio de dioxinas en la leche materna tenían unas concentraciones plasmáticas de T4 libre y T4 total más bajas. En otro estudio de 38 niños, se evaluaron los cambios en las concentraciones de T4 total, T4 libre, T3 total, TGB y TSH<sup>46</sup>. Los valores de T4 total eran más altos en el grupo de alta exposición durante la primera y la undécima semana, y los de TSH, en la undécima semana.

En su conjunto, estos estudios indican la presencia de cambios en los valores hormonales, pero sin superar los límites considerados normales. Dichos cambios hormonales se asociaron en un principio con las dioxinas incorporadas durante la lactancia, sin embargo, parecen estar principalmente asociados con la exposición en el útero. Una de las principales preocupaciones sobre estos cambios se refiere a la posible asociación del hipotiroidismo neonatal con las alteraciones en la diferenciación neuronal y los posibles efectos en el aprendizaje y en la memoria.

### *Hormonas de la reproducción y efectos sobre la reproducción*

Se ha observado una disminución de la concentración de testosterona (16,4 nmol/l) y un aumento del título de gonadotropinas (hormona luteínica: 19,1 U/l; hormona folículo-estimulante: 12,8 U/l) en los trabajadores de la cohorte de Estados Unidos que producían TCP con altos niveles de TCDD, en comparación con los trabajadores con valores basales de dioxinas (18,2, 16,5, 10,9, respectivamente). En la cohorte Ranch Hand no se ha encontrado ninguna asociación<sup>18</sup>, aunque debe tenerse en cuenta que sus grados de exposición fueron considerablemente más bajos que los correspondientes a la cohorte de Estados Unidos.

Durante el período comprendido entre 1977 y 1984 se describió, en Seveso, una modificación de la proporción de se-

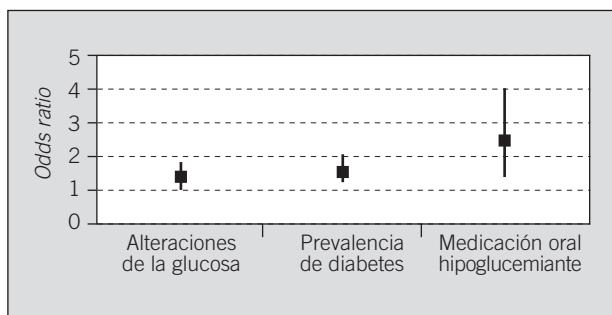


Fig. 3. Riesgo de diabetes e intervalos de confianza del 95% en la cohorte de veteranos de la operación Ranch Hand expuestos a dioxinas (Henriksen, 1997).

xos al nacimiento, con un exceso de mujeres por encima de varones (tabla 4) en las áreas más contaminadas por la TCDD<sup>14</sup>. Un estudio posterior confirmó estos resultados<sup>15</sup>, observando un incremento de la probabilidad de nacimientos femeninos con el incremento de la concentración de TCDD en suero de los padres a partir de cifras menores de 20 ng/kg de peso corporal, valores unas 20 veces superiores a la media estimada en los países industrializados. El efecto aumentaba si los padres, cuando ocurrió el accidente, tenían menos de 19 años de edad. Todavía no se ha encontrado una explicación biológica a este hallazgo. Los resultados no han sido reproducidos por análisis comparables en poblaciones expuestas a otras dioxinas, a PCB o a furanos<sup>47,48</sup>. De todas maneras, estas poblaciones han tenido una exposición a TCDD considerablemente menor que la de Seveso.

TABLA 4

**Distribución de sexos en niños nacidos en la zona A, Seveso, entre abril de 1976 y diciembre de 1984, con los valores correspondientes de TCDD (ppt) de sus progenitores en 1976<sup>14</sup>**

Familia	TCDD en 1976		Niño	Niña
	Padre	Madre		
1	2.340	960	0	1
2	1.490	485	0	2
3	1.420	463	0	1
4	509	257	0	1
5	444	126	0	2
6	436	434	0	1
7	208	245	0	1
8	176	238	0	1
9	104	1.650	0	2
10	65,4	26,6	1	0
11	55,1	27,6	1	0
12	29,6	36,5	1	0
13	29,3	ND	1	1

TABLA 5

**Mortalidad por enfermedad isquémica cardíaca en cohortes ocupacionales, la cohorte Ranch Hand y Seveso (subgrupos con alta exposición)**

Referencia	RME (IC del 95%)
Ott y Zober, 1996 (cohorte del accidente de BASF) <sup>32</sup>	0,6 (0,2-1,3)
Vena et al, 1998 (cohorte internacional de la IARC) <sup>23</sup>	1,7 (1,2-2,3)
Hooiveld et al, 1998 (cohorte holandesa) <sup>30</sup>	1,9 (0,9-3,6)
Flesch-Janys et al, 1995 (cohorte de Boehringer) <sup>29</sup>	1,4 (0,7-2,8)
Michalek et al, 1998 (cohorte Ranch Hand – personal no volador) <sup>17</sup>	1,5 (1,0-2,2)
Steenland et al, 1999 (cohorte de EE.UU.) <sup>25</sup>	1,8 (1,1-2,9)
Pesatori et al, 1996 (15 años de seguimiento en Seveso) <sup>52</sup>	1,6 (1,2-2,5)

RME: razón de mortalidad estandarizada; IC: intervalo de confianza.

No existen todavía estudios epidemiológicos que evalúen la asociación entre la exposición a la TCDD y la endometriosis; sin embargo, se ha señalado que la exposición a las dioxinas recibida por las mujeres de Seveso es comparable con la dosis que produce, experimentalmente, la endometriosis en los macacos *Rhesus*<sup>49</sup> después de una exposición crónica.

#### Efectos cardiovasculares y concentraciones de lípidos

En la cohorte de trabajadores afectados por el accidente de la empresa BASF y en la de Estados Unidos, no hubo ninguna relación entre las concentraciones de colesterol total o de HDL y los de LDL y el incremento de los valores de TCDD en suero<sup>43,50</sup>. Los resultados fueron similarmente negativos para los residentes de Seveso<sup>51</sup>; en cambio, en la cohorte Ranch Hand la relación entre las concentraciones de TCDD y el colesterol total fue moderadamente positiva<sup>36,44</sup>.

Cuando se compararon los triglicéridos de los trabajadores expuestos a TCDD en las cohortes de Estados Unidos, del accidente de BASF y de Seveso con los no expuestos, no se encontraron diferencias o éstas fueron muy escasas<sup>43,50,51</sup>. En la cohorte Ranch Hand sí se encontró una asociación consistente entre los valores de TCDD y los triglicéridos<sup>36,44</sup>. En los últimos años las dioxinas se han asociado a un exceso de riesgo de las enfermedades del corazón (tabla 5). En diversas cohortes industriales y en zonas de alta exposición en Seveso se ha encontrado un exceso de mortalidad por enfermedades isquémicas cardíacas<sup>23,25,30,32,52</sup>. En la cohorte de producción de Holanda y en la cohorte de Alemania se observó un incremento del riesgo cuando se producía un incremento de la exposición. En la cohorte de Estados Unidos, la mortalidad por enfermedades del corazón presentó un ligera tendencia a incrementarse con una mayor exposición. En el estudio de la cohorte Ranch Hand no se encontró ninguna asociación, aparte de un pequeño exceso de riesgo en el subgrupo de personas con mayor exposición a la TCDD<sup>17</sup>. Por último, en un subgrupo de la cohorte de Estados Unidos no se observó exceso de riesgo en los análisis de morbilidad cardiovascular<sup>53</sup>.

#### Diabetes

En los estudios de Estados Unidos<sup>27</sup>, en la cohorte Ranch Hand<sup>19</sup> y en el accidente de BASF se encontraron valores medios de glucosa más altos en los sujetos expuestos a la TCDD que en los no expuestos en el momento del estudio, aunque estos resultados no se repitieron al estimar las concentraciones en exposiciones pasadas<sup>43</sup>.

En la cohorte Ranch Hand<sup>19</sup>, la prevalencia de diabetes y el uso de medicación oral para el control de la diabetes se incrementaron con el aumento de la exposición a la TCDD, mientras que el tiempo entre la última exposición y la aparición de diabetes disminuyó con el grado de exposición a las dioxinas (fig. 3).

En la cohorte de Estados Unidos, la mortalidad por diabetes no estaba asociada con la exposición a las dioxinas<sup>25</sup>. La morbilidad por diabetes se evaluó en parte de dicha cohorte, y su prevalencia no fue significativamente diferente entre los trabajadores expuestos y los no expuestos, y tampoco se detectó ninguna tendencia entre la prevalencia de la diabetes y la concentración de TCDD<sup>27</sup>.

#### Efectos sobre el desarrollo en niños

La 2,3,7,8-TCDD es un tóxico del sistema reproductivo y del desarrollo en animales. El embrión/feto en desarrollo parece tener una sensibilidad mayor a los efectos adversos de las dioxinas. Los órganos diana más sensibles incluyen los sis-

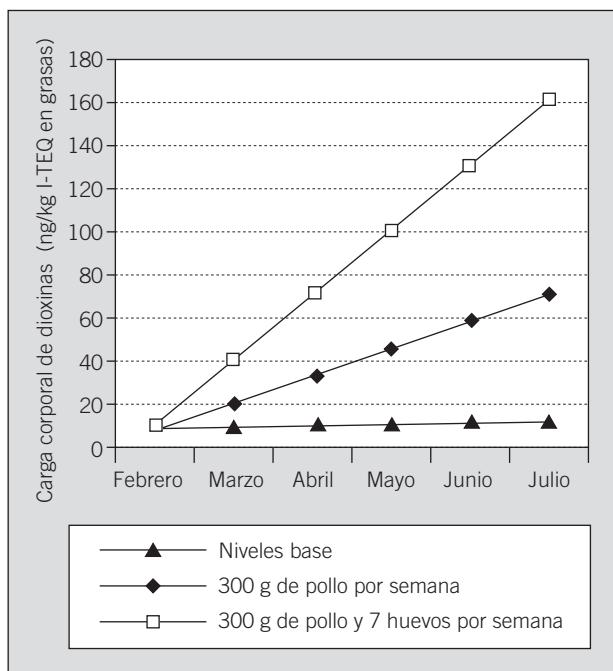


Fig. 4. Tendencias teóricas de los valores corporales de dioxinas (ng/kg equivalentes tóxicos internacionales [I-TEQ] en grasa) según el consumo de huevos y pollos altamente contaminados con dioxinas. Asunciones: vida media de TCDD: 8,6 años; grasa corporal: 15 kg; concentración de dioxinas en los pollos: 1.000 ng/kg (TEQ en grasa); grasa en pollos: 15%<sup>64</sup>.

temas en desarrollo, como es el caso del reproductor, el nervioso y el inmunológico. La mayoría de estudios sobre los efectos de las dioxinas en el aparato reproductor normalmente hacen referencia a la exposición paterna, tiempo antes de que la exposición elevada tuviera lugar. Los estudios ofrecen resultados discordantes sobre el incremento del riesgo de abortos espontáneos<sup>54</sup>.

La exposición a altas dosis de dioxinas se ha asociado, en niños, con defectos en el desarrollo de los dientes. Recientes estudios en niños sin otros síntomas han indicado que incluso las concentraciones de dioxinas mucho más bajas están asociadas con la hipomineralización dental<sup>55</sup>.

En los humanos, el efecto de la exposición a dichos compuestos en el desarrollo neuroconductual de los niños se ha evaluado principalmente con relación a la exposición a los PCB, incluyendo compuestos que no tienen actividad semejante a las dioxinas. En dos cohortes de recién nacidos de Holanda se ha evaluado la exposición a las dioxinas. En una de ellas se ha evaluado conjuntamente la exposición a las dioxinas y los PCB. En la cohorte de Rotterdam-Groningen, la exposición posnatal a PCB/dioxinas, en los niños de 3 meses de edad, no se asoció con ningún efecto; sin embargo, a los 7 meses una mayor exposición a PCB/dioxinas debida a la lactancia se asociaba con un efecto significativo sobre el desarrollo psicomotor evaluado por el test de Bayley<sup>56</sup>. A los 18<sup>56,57</sup> y a los 24 meses<sup>58,59</sup> no se asoció la exposición a través de la lactancia con dichos efectos. En la cohorte más pequeña de Amsterdam ni los efectos neonatales ni la madurez del niño se han asociado claramente con la exposición a las dioxinas<sup>60,61</sup>, aunque entre los más altamente expuestos se observó una tendencia a peores resultados en los tests de desarrollo.

Los resultados de los estudios existentes se refieren más a la exposición a los PCB que a las dioxinas. En su conjunto, los estudios indican que la exposición prenatal a los PCB se aso-

cia con un retraso en el desarrollo motor de los recién nacidos y de los niños menores de 2 años y que también puede asociarse con un déficit en el desarrollo mental en niños mayores de un año. El período de exposición (prenatal o posnatal) puede estar asociado con una diferente intensidad de efectos en el desarrollo. La exposición a estos compuestos es más alta durante la lactancia que en el útero; sin embargo, algunos estudios indican que la exposición uterina puede tener efectos más importantes debido a que tiene lugar en un período crítico para la formación de algunos órganos<sup>62</sup>.

### La crisis belga

A principios del mes de febrero de 1999, una compañía productora de piensos fue informada de que, en varias granjas donde se utilizaban sus piensos, se producían problemas graves en la salud de los pollos y en la capacidad reproductora de la gallinas. El 19 de marzo de 1999 se informó al Ministerio de Agricultura belga, sin saber aún cuál era la causa del problema. El 26 de abril, los análisis confirmaron la contaminación por dioxinas. Los análisis demostraron que había 781 pg de dioxina/g de grasa en los alimentos examinados, es decir, unas 1.562 veces el límite legal establecido por Estados Unidos, además de la presencia de PCB<sup>63</sup>. A finales de mayo estalló la crisis belga y se retiraron progresivamente del mercado una enorme cantidad de alimentos posiblemente contaminados. La contaminación se produjo por la utilización fraudulenta de aceites industriales en la preparación de grasas para los piensos. Dichos aceites estaban contaminados por PCB, y durante el proceso de preparación de los piensos se produjeron los furanos y las dioxinas. Se ha calculado que durante la crisis belga entraron en la cadena alimentaria entre 1 y 3 g de dioxinas y entre 50 y 150 kg de PCB<sup>64</sup>.

En un adulto, la dosis de dioxinas por ingestión diaria es unas 5.000 veces menor que la cantidad total de dioxinas acumuladas<sup>65</sup>. En consecuencia, los pequeños aumentos de la ingestión diaria durante breves períodos de tiempo no tienen ninguna repercusión en la dosis corporal total. En situaciones como la crisis belga, tan sólo las personas que han consumido grandes cantidades de alimentos contaminados, durante varios meses consecutivos, podrían aumentar considerablemente sus valores de dioxinas y, por tanto, incrementar la probabilidad de sufrir consecuencias adversas (fig. 4). La preocupación principal en la crisis belga son los efectos de la exposición en las madres embarazadas con alto consumo.

La crisis belga ha puesto en evidencia la falta de control en las cadenas alimentarias de este y otros países europeos. En este caso, los responsables de la compañía de producción de piensos respondieron, inicialmente, con lentitud a la crisis y con poca preocupación sobre los posibles efectos en la salud. La respuesta de la Administración pública ha sido desorganizada y con un intento inicial de esconder la crisis. También se han manifestado las grandes disfunciones de los sistemas de salud pública, los contactos de la Administración con otros servicios implicados en la producción de alimentos, la ausencia de sistemas para la identificación de crisis similares, de comunicación con la población y de prevención<sup>63</sup>. Estas disfunciones no son problemas concretos de Bélgica, sino que se repiten en otros países de la Unión Europea y en sus mismas instituciones. Sin embargo, el principal problema de salud pública se concentra no tanto en crisis ocasionales, sino en la exposición crónica de toda la población a valores de dioxinas muy cercanos a los que han producido importantes daños de salud en animales experimentales.

## Regulaciones y control

Durante las dos últimas décadas, la Comisión Europea ha implementado un amplio rango de legislación para reducir o controlar, directa o indirectamente, la liberación de dioxinas en el ambiente. De todas maneras, la reciente revaluación de la toxicología de las dioxinas ha indicado que deberían tomarse medidas adicionales para reducir la exposición humana hasta un nivel aceptable. Pero para conseguir una acción efectiva, ésta debe formularse basándose en un mayor conocimiento y comprensión de la situación actual en cada Estado miembro de la Unión Europea<sup>3</sup>.

En la mayoría de países, las regulaciones relacionadas con la liberación de dioxinas en las incineradoras ya se han adaptado a las directivas correspondientes. España todavía no ha incorporado la directiva, pero deberá hacerlo antes de 1 de julio de 2001. Sin embargo, ningún Estado miembro ha introducido los requisitos legales de la legislación europea sobre la liberación de dioxinas en el agua. En Cataluña, el Departamento de Medio Ambiente de la Generalitat ha recomendado que todas las incineradoras se adapten a un límite de emisión de 0,1 ng/m<sup>3</sup> y actualmente está desarrollando una guía para la concentración de dioxinas en el suelo<sup>3</sup>.

Para conseguir un mayor control y reducción de la exposición humana a las dioxinas, la Unión Europea ha propuesto, entre otras medidas, establecer límites de emisión de dioxinas para las principales fuentes industriales, junto con programas de monitorización adecuados, clasificar los suelos en diferentes usos según su concentración de dioxinas, hacer más análisis de dioxinas y PCB en los alimentos, recomendar concentraciones máximas y ofrecer al público información específica sobre los riesgos asociados<sup>3</sup>.

## Conclusiones

Los resultados de los estudios realizados en las cohortes indican que las dioxinas provocan un exceso de riesgo de mortalidad por cáncer. La evidencia más fuerte se encuentra en los realizados en humanos con exposiciones de 2 a 3 órdenes de magnitud más altos que la población general. Para extrapolar los efectos a la población general, es necesario utilizar modelos y asumir efectos similares a dosis altas y bajas. Hoy por hoy, los dilemas reales no son si las dioxinas son o no carcinógenas, sino la cuantificación del riesgo asociado a las exposiciones a muy bajo nivel de la población general. La evidencia en humanos es actualmente concluyente sólo para los efectos dermatológicos y el incremento temporal de enzimas hepáticas, mientras que existe una evidencia creciente para la asociación con las enfermedades cardiovasculares. Actualmente están en marcha estudios en la población de Seveso para evaluar si los efectos sobre el aparato reproductor, como la endometriosis, que se encuentra entre los más sensibles en animales, aparecen también en seres humanos. Finalmente existe una creciente preocupación por los efectos sobre el desarrollo de los niños debidos a su exposición en la vida intrauterina y durante la lactancia. La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos está revaluando los posibles efectos de las dioxinas en adultos y niños<sup>66</sup> y propondrá un límite de ingestión diaria tolerable que, aparentemente, estará por debajo del recomendado recientemente por la OMS<sup>2</sup>.

En la actualidad, una gran proporción de la población recibe una exposición por encima del límite de ingestión tolerable recomendado por la OMS; por este motivo, serán necesarios más esfuerzos para investigar la determinación de dioxinas y de PCB en alimentos, a fin de establecer concen-

traciones máximas permisibles y para tomar medidas de control que aseguren la reducción de la exposición por debajo del IDT.

## Agradecimiento

Agradecemos a la Dra. Núria Ribas los comentarios que ha aportado a este manuscrito y a la Sra. Gemma Punyet su asistencia editorial.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans (vol. 69). Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997.
- WHO-ECEH/IPCS. Consultation on assessment of the health risk of dioxins; re-evaluation of the tolerable daily intake (TDI): executive Summary. Food Additives and Contaminants 2000; 17: 223-240.
- <http://europa.eu.int/comm/environment/dioxin/summary.pdf>
- Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, Drouwer A, Derkx HJGM, Feeley M et al. Toxic equivalency factors for dioxin-like PCB. Chemosphere 1994; 28: 1049-1067.
- Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld BTC, Brunström R, Cook P, Feeley M et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs, for humans and wildlife. Environ Health Perspect 1998; 106: 775-792.
- Päpke O. PCDD/PCDF- human background data for Germany- a 10 years experience. Environ Health Perspect 1998; 106: 723-731.
- Domingo JL, Schuhmacher M, Granero S, Llobet JM. PCDDs and PCDFs in food samples from Catalonia, Spain. An assessment of dietary intake. Chemosphere 1999; 38: 3517-3528.
- Poland A, Glover E, Kende AS. Stereospecific high affinity binding of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by hepatic cytosol. Evidence that the binding species is receptor for induction of aryl hydrocarbon hydroxylase. J Biol Chem 1976; 251: 4936-4946.
- Poellinger L. Mechanistic aspects – the dioxin (aryl hydrocarbon) receptor. Food Addit Contam 2000; 17: 261-266.
- Birnbaum LS, Tournioto J. Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. Food Addit Contam 2000; 17: 275-288.
- Bertazzi PA, Bernucci I, Brambilla G, Consonni D, Pesatori AC. The Seveso studies on early and long-term effects of dioxin exposure: a review. Environ Health Perspect 1998; 106: 625-633.
- Bertazzi PA, Pesatori A. The XV International scientific meeting of the International Epidemiologic Association. Florencia, Italia, 31 de agosto-4 de septiembre de 1999.
- Landi MT, Needham LL, Lucier G, Mocarelli P, Bertazzi PA, Caporaso N. Concentrations of dioxin 20 years after Seveso. Lancet 1997; 349: 1811.
- Mocarelli P, Brambilla P, Gerthoux PM, Patterson DG, Needham LL. Change in sex ratio with exposure to dioxin. Lancet 1996; 348: 409.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P et al. Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. Lancet 2000; 355: 1858-1863.
- Michalek JE, Wolfe WH, Miner JC. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam II. Mortality. JAMA 1990; 264: 1832-1836.
- Michalek JE, Rahe AJ, Boyle CA. Paternal dioxin, preterm birth, intrauterine growth retardation and infant death. Epidemiology 1998; 9: 161-167.
- Henriksen GL, Michalek JE, Swaby JA, Rahe AJ. Serum dioxin, testosterone, and gonadotropins in veterans of Operation Ranch Hand. Epidemiology 1996; 7: 352-357.
- Henriksen GL, Ketchum NS, Michalek JE, Swaby JA. Serum dioxin and diabetes mellitus in veterans of Operation Ranch Hand. Epidemiology 1997; 8: 252-258.
- Saracci R, Kogevinas M, Bertazzi PA, Bueno de Mesquita BH, Coggon D, Green LM et al. Cancer mortality in workers exposed to chlorophenoxy herbicides and chlorophenols. Lancet 1991; 338: 1027-1032.
- Kogevinas M, Becher H, Benn T, Bertazzi PA, Boffetta P, Bueno-de-Mesquita HB et al. Cancer mortality in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins. An expanded and updated international cohort study. Am J Epidemiol 1997; 145: 1061-1075.
- Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelmann R, Becher H, Bertazzi PA, Bueno de Mesquita HB. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to chlorophenoxy herbicides, chlorophenols and dioxins. Two nested case-control studies. Epidemiology 1995; 6: 396-402.
- Vena J, Boffetta P, Becher H, Benn T, Bueno-de-Mesquita HB, Coggon D. Exposure to dioxin and non-neoplastic mortality in the expanded IARC international cohort study of phenoxy herbicide and chlorophenol production workers and sprayers. Environ Health Perspect 1998; 106: 645-653.
- Fingerhut MA, Halperin WE, Marlow DA, Piacitelli LA, Honchar PA, Sweeney MH. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. N Engl J Med 1991; 324: 212-218.
- Steenland K, Piacitelli L, Deddens J, Fingerhut M, Chang LL. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 779-786.

26. Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Wille KK, Schnorr TM, Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 272-281.
27. Calvert GM, Sweeney MH, Deddens J, Wall DK. An evaluation of diabetes mellitus, serum glucose, and thyroid function among US workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Occup Environ Med* 1999; 56: 270-276.
28. Becher H, Flesch-Janys D, Kauppinen T, Kogevinas M, Steindorf K, Wahrendorf J. Excess cancer mortality in German male workers exposed to phenoxy herbicides and dioxins. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 312-321.
29. Flesch-Janys D, Berger J, Konietzko J, Gurn P, Manz A, Nagel S et al. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide producing plant in Hamburg, FRG. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1165-1175.
30. Hooiveld M, Heederik DJJ, Kogevinas M, Boffetta P, Needham LL, Patterson DG. Second follow-up of a Dutch cohort occupationally exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and contaminants. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 891-901.
31. Zober A, Messerer P, Huber P. Thirty-four-year mortality follow-up of BASF employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after the 1953 accident. *Int Arch Occup Environ Health* 1990; 62: 139-157.
32. Ott MG, Zober A. Cause specific mortality and cancer incidence among employees exposed to 2,3,7,8-TCDD after a 1953 reactor accident. *Occup Environ Med* 1996; 53: 606-612.
33. Kociba R, Keyes D, Beyer J, Carreon RM, Wade CE, Dittenber DA et al. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978; 46: 279-303.
34. Zober A, Messerer P, Ott MG. BASF studies: Epidemiological and clinical investigations on dioxin-exposed chemical workers. *TCM* 1997; 17: 249-256.
35. Reggiani G. Acute human exposure to TCDD in Seveso, Italy. *J Toxicol Environ Health* 1980; 6: 27-43.
36. Roegner RH, Grubbs WD, Lustik MB, Brockman AS, Henderson SC, Williams DE. Air Force Health Study: an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Serum dioxin analysis of 1987 examination results. 1991 NTIS# AD A-237-516 through AD A-237-524.
37. Ideo G, Ballati G, Bellobuno A, Bissanti L. Urinary D-glucaric excretion in the Seveso area, polluted by tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD): five years of experience. *Environ Health Persp* 1985; 60: 151-157.
38. Bleiberg J, Wallen M, Brodin R, Applebaum IL. Industrially acquired porphyria. *Arch Dermatol* 1964; 89: 793-797.
39. Calvert GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Hornung RW, Halperin WE. Evaluation of porphyria cutanea tarda in U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Ind Med (US)* 1994; 25: 559-571.
40. Filippini G, Bordo B, Crenna P, Massetto N, Musicco M, Boeri R. Relationship between clinical and electrophysiological findings and indicators of heavy exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-dioxin. *Scand J Work Environ Health* 1981; 7: 257-262.
41. Alderfer R, Sweeney M, Fingerhut M, Hornung R, Wille K, Fidler A. Measures of depressed mood in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere* 1992; 25: 247-250.
42. Suskind RR, Hertzberg VS. Human health effects of 2,4,5-T and its toxic contaminants. *JAMA* 1984; 251: 2372-2380.
43. Ott MG, Zober A, Germann C. Laboratory results for selected target organs in 138 individuals occupationally exposed to TCDD. *Chemosphere* 1994; 29: 2423-2437.
44. Grubbs WD, Wolfe WH, Michalek JE, Williams DE, Lustik MB, Brockman AS et al. Air Force Health study: an epidemiologic investigation of health effects in Air Force personnel following exposure to herbicides. Report number AL-TR-920107, 1995.
45. Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt IJ, Van der Pauw CG, Tuinstra LG et al. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 1994; 36: 468-473.
46. Pluim HJ, Wever J, Koppe JG, Vandenslikke JW, Olie K. Intake and faecal excretion of chlorinated dioxins and dibenzofurans in breast-fed infants at different ages. *Chemosphere* 1993; 26: 1947-1952.
47. Rogan WJ, Gladen BC, Guo YL, Hsu CC. Sex ratio after exposure to dioxin-like chemicals in Taiwan. *Lancet* 1999; 353: 206-207.
48. Michalek JE, Rahe A, Boyle C. Paternal dioxin and the sex of children fathered by veterans of operation Ranch Hand. *Epidemiology* 1998; 9: 474-475.
49. Bois FY, Eskenazi B. Possible risk of endometriosis for Seveso, Italy, residents: an assessment of exposure to dioxin. *Environ Health Persp* 1994; 102: 476-477.
50. Calvert GM, Wille KK, Sweeney MH, Fingerhut MA, Halperin WE. Evaluation of serum lipid concentrations among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Environ Health (US)* 1996; 51: 100-107.
51. Mocarelli P, Marocchi A, Brambilla P, Gerthoux PM, Young DS, Mantel N. Clinical laboratory manifestations of exposure to dioxin in children. A six year study of the effects of an environmental disaster near Seveso, Italy. *JAMA* 1986; 256: 2687-2695.
52. Pesatori AC, Zocchetti C, Guercilena S, Consonni D, Turrini D, Bertazzi PA. Dioxin exposure and non-malignant health effects: a mortality study. *Occup Environ Med* 1998; 55: 126-131.
53. Calvert GM, Wall DK, Sweeney MH, Fingerhut MA. Evaluation of cardiovascular outcomes among U.S. workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Persp* 1998; 106: 635-643.
54. Feeley M, Brouwer A. Health risks to infants from exposure to PCBs PCDDs and PCDFs. *Food Additives and Contaminants* 2000; 17: 325-333.
55. Alaluusua S, Lukinmaa PL, Torppa J, Tuomisto J, Vartiainen T. Developing teeth as biomarker of dioxin exposure. *Lancet* 1999; 353: 206.
56. Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, Ridder MAJ, Van der Pauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ et al. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996; 97: 700-706.
57. Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, Van der Pauw CG, Tuinstra LG, Fidler V et al. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1995; 43: 165-176.
58. Lanting CI, Patandin S, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER et al. Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev* 1998; 50: 283-292.
59. Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 1999; 134: 33-41.
60. Ilsen A, Briet JM, Koppe JG, Pluim HJ, Oosting J. Signs of enhanced neuromotor maturation in children due to perinatal load with background levels of dioxins. Follow-up until age 2 years and 7 months. *Chemosphere* 1996; 33: 1317-1326.
61. Pluim HJ, van der GM, Olie K, Van der Slikke JW, Koppe JG. Missing effects of background dioxin exposure on development of breast-fed infants during the first half year of life. *Chemosphere* 1996; 33: 1307-1315.
62. Ribas-Fitó N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. Enviado para publicación.
63. <http://www.lachambre.be/documents/18/7.pdf>
64. Bernard A, Hermans C, Broeckaert F, De Poorter G, De Cock A, Houins G. Food contamination by PCBs and dioxins. An isolated episode in Belgium is unlikely to have affected public health. *Nature* 1999; 401: 231-232.
65. <http://www.ctl.fi/dioxin>
66. US Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. Health assessment document for 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds (vol. III). Washington, DC: US Government Printing Office, 1994 (report n.º EPA/600/BP-92/001b).