



THE COLLABORATIVE ON HEALTH
AND THE ENVIRONMENT

WWW.HEALTHANDENVIRONMENT.COM
info@healthandenvironment.org

DIOXINS

Reseña

Las dioxinas: un panorama general

Arnold Schecter, Linda Birnbaum, John J. Ryan, John D. Constable

a. Centro de Ciencias de la Universidad de Texas, Escuela de Salud Pública, Dallas Campus, Dallas, TX 75390, EE. UU.

b. Oficina de Investigación y Desarrollo, División de Toxicología Experimental, Laboratorio Nacional de Investigación de Salud y Efectos Ambientales, Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, Research Triangle Park, NC 27711, EE. UU.

c. Salud Canadá, Ottawa, Ont., Canada

d. Hospital General de Massachusetts, Escuela de Medicina de Harvard, Boston, MA 02115, EE. UU.

*Dirigir la correspondencia a este autor. Fax: +1214 648 1081. E-mail address: arnold.schecter@utsouthwestern.edu (A. Schecter).

Recibido el 20 de julio de 2005; recibido en versión revisada el 22 de noviembre de 2005; aceptado el 5 de diciembre de 2005.

Resumen

Esta reseña presenta un resumen de lo que se sabe sobre la salud humana tras una exposición a dioxinas. Está destinada principalmente a los profesionales de la salud, pero también está escrita teniendo en mente el público en general. La necesidad de un artículo de este tipo quedó de manifiesto para los autores a raíz de las indagaciones hechas por los medios de comunicación en la época en que el entonces candidato a la presidencia de Ucrania Viktor Yushchenko fue deliberadamente envenenado con la más tóxica de las dioxinas, la tetraclorodibenzodioxina, o TCDD.

©2006 Elsevier Inc. Reservados todos los derechos.

Las dioxinas ocuparon un lugar destacado en las noticias a raíz un incidente relacionado con un caso de envenenamiento en Europa (British BroadcastingCorp. (BBC), 2004; Chivers, 2004; Fackelmann, 2004). Considerando que a los médicos generalmente no se les enseña gran cosa sobre las dioxinas, este artículo busca entregar a los profesionales de la medicina una visión general del tema. Las dioxinas son contaminantes no deseados que se producen casi exclusivamente en procesos industriales, incluyendo la incineración (Olie, 1980; Environmental Protection Agency (EPA), 2004), el blanqueo con cloro del papel y la pulpa de celulosa y la fabricación de algunos plaguicidas, herbicidas y fungicidas (Gilpin et al., 2003). Además, con fines de investigación científica se sintetizan pequeñas cantidades del producto.

Las dioxinas y los productos químicos similares a las dioxinas forman un grupo grande de compuestos estructuralmente relacionados; son ambiental y biológicamente persistentes, inducen un espectro común de respuestas y tienen un mecanismo de acción común (Van den Berg et al., 1998). Este grupo incluye las dibenzo-pdioxinas (PCDD, en inglés), los dibenzofuranos (PCDF) y los bifenilos policlorados (PCB), además de los compuestos relacionados. Las dioxinas no existían antes de la industrialización, excepto en cantidades muy pequeñas originadas por la combustión natural y por los procesos geológicos (Czuczwa et al., 1984; Schecter et al., 1988; Ferrario and Byrne, 2000). Hoy están presentes en todos los seres humanos. Los niveles más altos se detectan generalmente en las personas que viven en los países más industrializados (Schecter and Gasiewicz, 2003). Estos compuestos preocupan a quienes trabajan en el campo de salud, tanto en el sector público como en el privado, debido a los distintos tipos de enfermedades que pueden causar, ya sea manifiestas o subclínicas (World Health Organization (WHO), 1997; Centers for Disease Control (CDC), 1998, 2004; Institute of Medicine (IOM), 2001, 2005; Schecter and Gasiewicz, 2003; EPA, 2004).

Las dioxinas están formadas por dos anillos de benceno conectados por dos átomos de oxígeno, y contienen de cuatro a ocho átomos de cloro, para un total de hasta 75 compuestos o congéneres. La Figura 1 muestra las estructuras químicas de una dioxina, un PCDF y un BPC. Las dioxinas tóxicas y los PCDF tienen átomos de cloro en las posiciones 2, 3, 7 y 8. A los PCDD, PCDF y algunos BPC se les han asignado factores de equivalencia tóxica (FET/TEF) basados en su potencia relativa comparada con la dioxina más tóxica, la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p- dioxina (TCDD), a la que se le asignó un FET de 1 (Van den Berg et al., 1998). Algunos de los BPC menos potentes, similares a las dioxinas, tienen valores FET de sólo 0,0001; sin embargo, aún pueden causar preocupación ya que están presentes en cantidades mucho mayores que las dioxinas. A diferencia de los niveles de dioxina medidos, los FET pueden cambiar a lo largo del tiempo, a medida de que surgen nuevos datos; son estimaciones de consenso del orden de magnitud basadas en todos los datos disponibles.

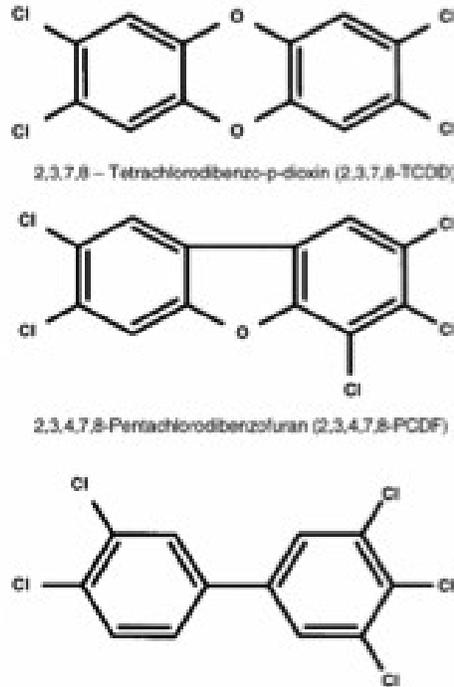


Fig. 1. Estructura química de una dioxina, un dibenzofurano y un PCB seleccionados.

Fig. 1. Estructura química de una dioxina, un dibenzofurano y un PCB seleccionados.

El valor de la equivalencia tóxica (EQT/TEQ) total de dioxinas expresa la toxicidad como si la mezcla fuera TCDD pura. El concepto de EQT fue desarrollado inicialmente por el Departamento de Salud del Estado de Nueva York, como parte de una serie de experimentos en respuesta a la necesidad de contar con criterios de reingreso a un edificio de oficinas contaminado con una mezcla de BPC, PCDF y dioxinas, tras el incendio de un transformador eléctrico (Eadon et al., 1986). El método del EQT y los valores actuales (Cuadro 1) fueron adoptados a nivel internacional como la forma más apropiada de estimar el riesgo potencial para la salud de las mezclas de dioxinas (Van den Berg et al., 1998).

Cuadro 1

Factores de equivalencia tóxica (FET) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para las dioxinas

		OMS TEF
Dioxinas	2,3,7,8-Tetra-CDD	1
	1,2,3,7,8-Penta-CDD	1
	1,2,3,4,7,8-Hexa-CDD	0,1
	1,2,3,6,7,8-Hexa-CDD	0,1
	1,2,3,7,8,9-Hexa-CDD	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDD	0,01
	OCDD	0,0001
Dibenzofuranos	2,3,7,8-Tetra-CDF	0,1
	1,2,3,7,8-Penta-CDF	0,05
	2,3,4,7,8-Penta-CDF	0,5
	1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	0,1
	1,2,3,6,7,8-Hexa-CDF	0,1
	1,2,3,7,8,9-Hexa-CDF	0,1
	2,3,4,6,7,8-Hexa-CDF	0,1
	1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDF	0,01
	1,2,3,4,7,8,9-Hepta-CDF	0,01
OCDF	0,0001	
PCB Coplanares	3,30,4,40-TCB (77)	0,0001
	3,4,40,5-TCB (81)	0,0001
	3,30,4,40,5-PeCB (126)	0,1
	3,30,4,40,5,50-HxCB (169)	0,01
PCB mono-orto	2,3,30,4,40-PeCB (105)	0,0001
	2,3,4,40,5-PeCB (114)	0,0005
	2,30,4,40,5-PeCB (118)	0,0001
	20,3,4,40,5-PeCB (123)	0,0001
	2,3,30,4,40,5-HxCB (156)	0,0005
	2,3,30,4,40,50-HxCB (157)	0,0005
	2,30,4,40,5,50-HxCB (167)	0,00001
	2,3,30,4,40,5,50-HpCB (189)	0,0001

Desde la década de 1980, la regla de oro para diagnosticar la exposición a las dioxinas han sido la cromatografía gasosa de alta resolución (CGAR) y la espectrometría de masa de alta resolución (EMAR), específicas para cada congénere, un método utilizado en la década de 1970 para la detección de TCDD en la leche humana y en los peces expuestos al Agente Naranja contaminado con dioxina que se utilizó en Vietnam (Baughman and Meselson, 1973). Más tarde, durante la década de 1980, las CGAR-EMAR se usaron para identificar congéneres de dioxinas y de PCDF en el tejido adiposo, la leche y la sangre humanas; los tejidos estudiados hasta la fecha por este método tienen cantidades de dioxinas y de PCDF que son posibles de medir (Schecter and Tiernan, 1985; Ryan et al., 1987; Schecter and Ryan, 1992). Este método es usado actualmente por la mayoría de los laboratorios de dioxinas de todo el mundo, incluyendo los Centros para el Control de las Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, la Fuerza Aérea estadounidense y la OMS, con el fin de evaluar la exposición a dioxinas (Michalek et al., 1990; Fingerhut et al., 1991; WHO, 1996). A veces se utilizan también bioensayos e inmunoensayos, como métodos menos caros y relativamente rápidos para determinar el EQT en muestras ambientales y biológicas (Ziccardi et al., 2000). Sin embargo, las CGAR-EMAR continúan siendo la única forma de medir los niveles de congéneres específicos de las dioxinas (Rappe et al., 1979; Schecter and Tiernan, 1985; Schecter et al., 1985). Existe un número relativamente pequeño de laboratorios en el mundo que han sido certificados por la OMS para el análisis de dioxinas en la sangre (WHO, 2000).

La dioxina más tóxica, la TCDD (Fig. 1), se hizo muy conocida como contaminante del herbicida denominado Agente Naranja que se usó en la guerra de Vietnam (IOM, 2005). Se encontraron dioxinas en Times Beach, Missouri (Kimbrough et al., 1977), en Love Canal, Estado de Nueva York (Smith et al., 1983), y en Seveso, Italia, luego de una explosión industrial ocurrida en 1976 (Bertazzi and di Domenico, 2003). Hubo presencia de PCDF y BPC en los envenamientos con aceite de arroz contaminado, conocidos como incidente de “Yusho”, ocurridos en Japón, en 1968 (Masuda, 2003); también en un suceso casi idéntico en Taiwán, en 1979, conocido como “Yucheng” (Rogan et al., 1988; Guo et al., 2003); al igual que en el incendio del Edificio de oficinas estatales de Binghampton, en 1981 (Schecter and Tiernan, 1985). Las dioxinas hicieron noticia recientemente a raíz del envenenamiento del Presidente de Ucrania, Viktor Yushenko, en 2004 (BBC, 2004; Chivers, 2004; Fackelmann, 2004).

Como habitualmente se encuentran concentraciones bajas (partes por trillón—ppt; ng/g) de las 7 dioxinas, 10 PCDF y 12 BPC similares a las dioxinas que son preocupantes en los seres humanos, no siempre puede detectarse una exposición adicional relativamente pequeña, ya sea en el trabajo, en el medio ambiente o a través de los alimentos. Sin embargo, en casos de exposición intensa a estos compuestos, como podría ser el caso de los trabajadores de la industria química, es posible encontrar un nivel elevado de dioxinas en la sangre u otros tejidos que contienen lípidos, tales como el tejido adiposo o la leche, incluso hasta 35 años desde la exposición, como ha sucedido con trabajadores rusos (Ryan and Schecter, 2000), estadounidenses (Steenland and Deddens, 2003) y alemanes (Schecter and Ryan, 1988; Flesch–Janys et al., 1995); fumigadores de Agente Naranja de la Fuerza Aérea de Estados Unidos y vietnamitas expuestos al Agente Naranja (Michalek et al., 1990). Varios estudios sobre exposición mostraron que algunos veteranos estadounidenses de la guerra de Vietnam expuestos al Agente Naranja tenían niveles séricos de TCDD de hasta 600 ppt lípido muchos años después de abandonar Vietnam, en comparación con los niveles de la población general, de aproximadamente 1-2 ppt de TCDD (Kahn et al., 1988; Schecter et al., 1990a, 1992; Michalek et al., 1995). En Vietnam se han encontrado niveles de hasta 1.000.000 ppt en el suelo o en sedimentos de áreas contaminadas con Agente Naranja, 3 ó 4 décadas después de la fumigación. También se han detectado niveles elevados en los alimentos y en la vida silvestre en Vietnam (Olie et al., 1989) al igual que en vietnamitas residentes en un sector contaminado (Schecter et al., 2001a, 2002, 2003; Dwernychuk et al., 2002).

Los patrones de las dioxinas y productos químicos similares a las dioxinas reflejan las fuentes de éstos. Para un especialista, los patrones de los congéneres de dioxinas medidos en la sangre u otros tejidos pueden resultar tan informativos como un electrocardiograma para un cardiólogo. El Cuadro 2 muestra patrones hallados en pacientes con diferentes tipos de exposición a dioxinas. El primero es un estadounidense con una exposición masiva al pentaclorofenol (Ryan et al., 1987). Principalmente se observan dioxinas y PCDF más clorados (con 5-8 cloros), en comparación con el nivel de base de la población estadounidense en general (Schecter et al., 1990b). El segundo muestra sangre de un vietnamita expuesto al Agente Naranja, con una marcada elevación de la TCDD, la dioxina característica del Agente Naranja (Schecter et al., 2001a). El tercero muestra sangre de un trabajador japonés de un incinerador municipal de residuos sólidos e indica

básicamente una elevación de los PCDF, en comparación con la población japonesa en general (Schechter et al., 1999a). Mientras los patrones de los congéneres difieren, el EQT del total de dioxinas está elevado en estos tres casos.

Cuadro 2

Comparación de niveles en tejido humano y equivalentes tóxicos de dioxinas y dibenzofuranos de diferentes exposiciones

Nivel (pg/g o ppt, lípido)	Grasa (EE. UU.)		Sangre (Vietnam)		Sangre (Japón)	
	Población General ^a	Persona expuesta a los PCF ^b	Pool de sangre vietnamita ^c	Expuestas al Agente Naranja ^c	Población general ^d	Trabajador de incinerador ^d
2,3,7,8-Tetra-CDD	3,6	33	2,2	101	2,6	6,4
1,2,3,7,8-Penta-CDD	6,6	70	3,5	6,1	8,6	60
1,2,3,4,7,8-Hexa-CDD	0	698	3,5	6,4	0,4	7,7
1,2,3,6,7,8-Hexa-CDD	----	----	7,7	16,5	0,4	14,5
1,2,3,7,8,9-Hexa-CDD	61,2	346	2,4	5,4	0,9	10,6
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDD	na	15.260	15,4	37	0,4	3,1
OCDD	794	128.913	114	212	0,1	0,1
2,3,7,8-Tetra-CDF	1,3	nd (4,3)	1	0,9	0,6	0,2
1,2,3,7,8-Penta-CDF	na	na	0,5	0,5	0,2	0,7
2,3,4,7,8-Penta-CDF	5,6	50	6,8	3,1	7,3	122
1,2,3,4,7,8-Hexa-CDF	6,4	174	10,1	7,8	1,1	27,8
1,2,3,6,7,8-Hexa-CDF	5	----	7,8	4	0,8	51
1,2,3,7,8,9-Hexa-CDF	na	na	0,5	0,5	0,1	34,4
2,3,4,6,7,8-Hexa-CDF	1,4	37	2,1	1,5	0,4	5
1,2,3,4,6,7,8-Hepta-CDF	95	6.021	8,6	10,4	0,1	15,4
1,2,3,4,7,8,9-Hepta-CDF	na	787	0,8	0,9	0	1,1
OCDF	na	15.348	2,5	2,5	0	0
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
EQT (pg/g o ppt, lípido)						
2,3,7,8-TCDD	3,6	33	2,2	101	2,6	6,4
PCDD	14	374	5	7	11	96
PCDF	5,2	202	5,8	3	11	1.365
EQT Total	22,8	609	13	111	24,6	1.467

nd: no detectado, con límite de detección; na: no analizado; PCF: pentaclorofenol.

a Schechter et al. (1990b).

b Ryan et al. (1987).

c Schechter et al. (2001a).

d Schechter et al. (1999a).

Las dioxinas son extremadamente persistentes y bioacumulativas. La vida media de la TCDD en los roedores es generalmente de 2 a 4 semanas (Rose et al., 1976; Olie 1980) pero en los seres humanos se estima que es de 7 a 11 años, aunque con una amplia variación individual (Pirkle et al., 1989). Recientes estudios farmacocinéticos demostraron que la vida media de las dioxinas es dosis dependiente, con una eliminación más rápida en las concentraciones altas, y que también varía con la composición corporal, de manera que cantidades más altas de grasa corporal llevan a un aumento de la persistencia (Emond et al., 2005; Aylward et al., 2005). Otras dioxinas pueden eliminarse con mayor o menor rapidez; esto va desde una vida media de eliminación de escasos 6 meses calculada para algunos PCDF, y de 20 años para otros (Schechter et al., 1990a; Ryan et al., 1993; Flesch-Janys et al., 1995; Ogura, 2004).

Las dioxinas ejercen sus efectos a través de la unión de alta afinidad con una proteína celular específica conocida como el receptor arilo de hidrocarburo (AHR, en inglés). El

receptor AHR es un factor de transcripción intracelular activado por ligando, involucrado en la regulación de la expresión de un gran número de genes. La forma activada del receptor AHR también interactúa con otras proteínas reguladoras, como las quinasas celulares específicas, las proteínas de control del ciclo celular, y otras proteínas involucradas en la apoptosis (Puga et al., 2005). Estudios recientes con células y ratones transgénicos con un receptor AHR constitutivamente activo, o con ratones en los cuales el receptor AHR fue destruido, sugieren que el receptor AHR es una proteína reguladora clave del desarrollo normal y la homeostasis (Andersson et al., 2002, 2003).

Los estudios con animales fueron los primeros en caracterizar los efectos de dosis y combinaciones variadas de dioxinas sobre la salud. (Martinez et al., 2003). En ciertos animales de laboratorio y especies silvestres la dioxina puede causar la muerte, incluso tras dosis minúsculas, lo que ha hecho que la Clorodibenzodioxina (CDD) sea llamada “la sustancia química más tóxica hecha por el hombre”. La DL50 para las cobayas es de ~1 µg/kg de peso corporal, pero es de 1000 µg/kg para los hamsters. No se conoce la DL50 para los humanos, pero a juzgar por los resultados de algunos episodios de envenenamiento, es claramente más alta que para las cobayas. La muerte en los animales de laboratorio es precedida por un síndrome de desgaste progresivo (Gasiewicz et al., 1980), que habitualmente demora de 2 a 4 semanas en los roedores y de 6 a 8 semanas en los primates (Birnbbaum and Tuomisto, 2000) y que no se debe a una ingesta dietética disminuida, ya que los animales con alimentación pareada y con dietas reducidas concordantes no mueren por ingesta alimentaria disminuida (Gasiewicz et al., 1980). Si bien hay una gran variabilidad entre las especies en lo que respecta a la dosis letal de dioxinas, otros efectos adversos, tales como la toxicidad para el desarrollo, ocurren a dosis similares en múltiples especies de vertebrados (Birnbbaum and Tuomisto, 2000).

En los seres humanos y en otros vertebrados, las dioxinas han mostrado ser factores de riesgo en materia de cáncer (Fingerhut et al., 1991; Steenland et al., 1999); inmunodeficiencia (Weisglas-Kuperus et al., 2000); anormalidades reproductivas y del desarrollo (Guo et al., 2003); patología del sistema nervioso periférico (Guo et al., 2003); alteración endocrina, incluyendo la diabetes (Longnecker and Michalek, 2000) y desórdenes de la tiroides (Pavuk et al., 2003); disminución de la función pulmonar y bronquitis (Shigematsu et al., 1978; Nakanishi et al., 1985); alteración del nivel de testosterona sérica (Egeland et al., 1994); patología de los párpados, incluyendo hipersecreción de la glándula meibomiana y pigmentación de la conjuntiva (Masuda, 2003); náuseas; vómito; pérdida del apetito; erupciones de la piel, incluyendo, muy rara vez, cloracné o acné causado por productos químicos orgánicos que contienen cloro; hipertrichosis; daño hepático; elevación del colesterol y de los triglicéridos séricos (Kimbrough et al., 1977); e hipomineralización del esmalte de los primeros molares permanentes en los niños (Alaluusua et al., 2004). El Cuadro 3 resume estas manifestaciones clínicas. Se asoció un aumento del riesgo de mortalidad con niveles altos de exposición a dioxinas con eventos cardiovasculares isquémicos agudos (Flesch-Janys et al., 1995). Se ha informado de efectos pasajeros agudos, tales como dolor de cabeza, prurito, fatiga, irritabilidad, incapacidad para tener erecciones o eyaculaciones, cambios en la personalidad, dolor en el abdomen o en las extremidades, diarrea e insomnio, especialmente después de exposiciones industriales (Kimbrough and Jensen, 1989).

Las reseñas sobre los efectos dioxinas en los seres humanos corresponden en gran medida a los estudios ocupacionales y epidemiológicos (WHO, 1997; CDC, 1998; IOM, 2001, 2005; Schecter and Gasiewicz, 2003; EPA, 2004). Dado que las dioxinas son altamente tóxicas, no sería moral, ético o legal administrar dosis de estos compuestos a los seres humanos. En vez de ello, los estudios con seres humanos han dependido en gran parte de incidentes desafortunados, tales como las exposiciones de los trabajadores de la industria química (Oliver, 1975; Schecter and Ryan, 1992); el uso de aceite de arroz contaminado para cocinar (Masuda, 2003); las personas que vivían en lugares donde se produjeron explosiones de fábricas de productos químicos, como por ejemplo, en Seveso, en 1976 (Bertazzi and di Domenico, 2003); y los veteranos de Vietnam que realizaron fumigaciones con Agente Naranja (Michalek et al., 1990; Pavuk et al., 2003, 2005). Además, debido a que hoy la contaminación con dioxinas es omnipresente, se han observado resultados epidemiológicos positivos en niños nacidos de madres cuyos niveles de EQT están en el extremo más alto de la población general (Koopman-Esseboom et al., 1994; Weisglas-Kuperus et al., 2000).

Cuadro 3

Manifestaciones clínicas y productos químicos

Manifestación clínica	Productos químicos	Referencias
Cáncer	2,3,7,8-TCDD	Fingerhut et al. (1991), Steenland et al. (1999)
Mortalidad por cáncer	PCDD/F	Fleisch-Janys et al. (1995)
Inmunodeficiencia	Congéneres de los PCB (118, 138, 153, 180) PCDD/F	Weisglas-Kuperus et al. (2000)
Anormalidades reproductivas	PCB, PCDF	Guo et al. (2003)
Anormalidades del desarrollo	TCDD	Guo et al. (2003)
Patología del SNC y del SNP	PCB, PCDF	Guo et al. (2003)
Patología endocrina		
Diabetes	2,3,7,8-TCDD	Longnecker and Michalek (2000)
Tiroides	2,3,7,8-TCDD	Pavuk et al. (2003)
Disminución de las funciones pulmonares y bronquitis	PCB PCB, PCDF	Shigematsu et al. (1978) Nakanishi et al. (1985)
Elevación del colesterol y los triglicéridos séricos	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Muerte por enfermedad cardiovascular	PCDD/F 2,3,7,8-TCDD	Fleisch-Janys et al. (1995)
Muerte por enfermedad isquémica del corazón	PCDD/F 2,3,7,8-TCDD	Fleisch-Janys et al. (1995)
Daño hepático	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Erupción cutánea	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Cloracné		Herxheimer et al. (1899)
Prurito	PCB, PCDF	Guo et al. (2003)
Hipertricotosis	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Hipomineralización del esmalte de los primeros molares permanentes de los niños	2,3,7,8-TCDD	Alaluusua et al. (2004)
Pigmentación de las encías	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Patología de los párpados	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Hipersécréción de la glándula de Meibomio	PCB	Masuda (2003)
Conjuntiva pigmentada	PCB	Masuda (2003)
Náusea	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Vómitos	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Pérdida del apetito	2,3,7,8-TCDD	Kimbrough et al. (1977)
Dolor de cabeza	PCB, PCDF	Guo et al. (2003)
Fatiga/malestar general	PCB, PCDF	Guo et al. (2003)
Cambios en la testosterona sérica	2,3,7,8-TCDD	Egeland et al. (1994)

Sólo en dos ocasiones se ha descrito un envenenamiento intencional con dioxinas (Geusau et al., 2001a; BBC, 2004; Chivers, 2004). En un caso de envenenamiento deliberado en un instituto textil de Viena, en 1997, tres trabajadores con niveles medidos de TCDD de hasta 1000 ppt lípido en la sangre tuvieron escasos o nulos síntomas clínicos (Geusau et al., 2001a). [Nota: Actualmente el nivel de TCDD en la población general de

Estados Unidos y de Europa es de aproximadamente 1 a 2 ppt lípido, mientras que el EQT total es de 20-30 ppt lípido, aproximadamente] (Schechter and Pöpke, 1998). Estos niveles han venido declinando en las últimas dos décadas (Schechter et al., 1989; EPA, 2004).] Hubo otras dos personas gravemente envenenadas, una con el valor más alto de TCDD que se haya medido nunca en lípidos sanguíneos, 144.000 ppt, y otra con 27.000 ppt lípido. La mujer con la más alta exposición cayó muy enferma, desarrolló cloracné con prurito, experimentó fatiga y dolor en las extremidades, y estuvo enferma durante dos años (Geusau et al., 2001a). El otro envenenamiento intencional documentado recientemente fue el del actual presidente de Ucrania, Viktor Yushenko (BBC, 2004; Chivers, 2004; Fackelmann, 2004).

En las últimas décadas del siglo 19 y primeras del siglo 20 se observó por primera vez un sarpullido rojo o eritema, seguido a veces por una erupción en forma de acné en la cara y el cuerpo, en grupos de trabajadores de la industria química que habían estado expuestos a las dioxinas. Esta erupción de acné se llegó a conocer como cloracné, o acné causado por productos químicos orgánicos sintéticos clorados, tales como los naftalenos policlorados, las dioxinas, PCDF, PCB y hexaclorobencenos. (Herxheimer, 1899; Kimmig and Schulz, 1957). En las Fig. 2 a 6 se muestra el cloracné, mencionado en el pasado como el sello distintivo de la exposición a dioxinas. La Fig. 2 muestra al Presidente de Ucrania, Viktor Yushchenko, antes y después de desarrollar cloracné debido a un envenenamiento deliberado con TCDD.



Fig. 2. El Presidente Viktor Yushchenko de Ucrania antes y después del envenenamiento con la dioxina 2,3,7,8-TCDD (cortesía de Associated Press).

La Fig. 3 muestra el rostro de un niño de Seveso, Italia, expuesto a la TCDD, y en él se observa el cloracné y una pigmentación facial rojiza aumentada. La Fig. 4 muestra la espalda con cloracné y una hiperpigmentación parduzca, de una mujer que décadas antes estuvo expuesta a los PCDF y los PCB durante el incidente del aceite de arroz de Yusho. La Figura 5 muestra la hiperpigmentación oscura, “color cola”, que se observa en forma característica en algunos bebés Yusho. La Fig. 6 muestra el cloracné y la hiperpigmentación en el rostro de un trabajador japonés de incinerador que estuvo expuesto de manera predominante a los PCDF. En el Cuadro 2 se muestra el análisis de congéneres de su sangre. El cloracné es una patología poco común asociada a contaminación con altas dosis de dioxinas; por lo general requiere concentraciones lípidas sanguíneas superiores a 8.000-10.000 ppt (Mocarelli et al., 1991; Needham et al.,

1997; Landi et al., 1998; Bertazzi and di Domenico, 2003). La mayoría de las personas con exposiciones de hasta 8.000 ppt lípido e incluso algunas con niveles más altos, no desarrollaron cloracné en el incidente de Seveso. Fueros predominantemente los niños quienes lo desarrollaron. Si bien el cloracné perdura a veces durante años, e incluso décadas en algunas cohortes, en los niños de Seveso los casos se resolvieron por lo general dentro del año. En otra población, Coenraads et al. (1999) se observó que el cloracné estaba presente en los siete operarios chinos de la industria química que tuvieron niveles EQT de lípidos sanguíneos superiores a 1000 ppt luego de trabajar en la producción de los biocidas pentaclorofenol y hexaclorociclohexano (Coenraads et al., 1999).



Fig. 3. Cloracné e hiperpigmentación en un niño de Seveso, Italia, expuesto a la 2,3,7,8-TCDD (cortesía del Profesor Paolo Nocarelli).



Fig. 4. Cloracné en la espalda de un paciente Yusho (cortesía del Profesor Yoshito Masuda).



Fig. 5. Un bebé Yusho "color cola" con la hiperpigmentación característica (cortesía del Profesor Yoshito Masuda).



Fig. 6. Cloracné e hiperpigmentación en el rostro de un trabajador japonés de un inclinador (cortesía de Goro Nakamura).

El tratamiento del cloracné no difiere del tratamiento del acné común. Con el fin de bajar la carga corporal de dioxinas en personas expuestas a estas sustancias químicas se han

intentado varios métodos, incluyendo incorporar a la dieta el consumo de aceite mineral (Moser and McLachlan, 1999), carbón activado (Araki, 1974), aceite de salvado de arroz (Ilda, 1995), o el sustituto de la grasa, olestra (Geusau et al., 1999, 2002), al igual que la eliminación cutánea mediante la aplicación de petrolatum, (Geusau et al., 2001b), todos ellos con escaso o ningún éxito clínico. Dado que las dioxinas son solubles en lípidos, la lactancia puede reducir su nivel en la mujer que amamanta (Schechter et al., 1996). Lamentablemente, esto lleva a un aumento de la exposición del bebé amamantado

Aunque las fuentes originales de las dioxinas son mayoritariamente industriales, la ruta de exposición de la población general es casi exclusivamente a través el consumo de alimentos de origen animal, entre ellos la carne, el pescado y los productos lácteos (Startin and Rose, 2003; EPA, 2004). Como las dioxinas son solubles en grasa, si se baja el contenido de grasa de los alimentos puede reducirse la cantidad de dioxinas consumidas. La leche descremada no tendrá dioxinas, en tanto que la leche con grasa va a tener altos niveles. El yogur bajo en grasas va a contener generalmente muchas menos dioxinas que los helados (Schechter et al., 2001b). Cocinar las carnes o pescados a la parrilla y dejar escurrir la grasa disminuye sensiblemente la cantidad de dioxinas presentes (Schechter et al., 1998). Las verduras y las frutas por lo general son muy bajas en dioxinas, por lo tanto los vegetarianos por muchos años pueden tener una carga corporal de dioxinas mucho más baja que las personas que consumen productos de origen animal (Schechter and Pöpke, 1998). El adulto promedio de Estados Unidos tiene un consumo diario de EQT de aproximadamente 35 a 53 pg/kg/día (Schechter et al., 1994; EPA, 2004). Los bebés, afortunadamente, debido a su rápido crecimiento y a la eliminación más rápida, tienen una carga corporal que habitualmente no excede más de tres veces la carga del adulto (Lorber and Phillips, 2002).

La literatura más antigua sobre medicina ocupacional resulta de mayor utilidad para la descripción de las reacciones agudas a dosis altas de dioxinas y productos orgánicos clorados relacionados. Varios documentos científicos proporcionan buenos resúmenes de la literatura sobre dioxinas (Kimbrough and Jensen, 1989; Schechter and Gasiewicz, 2003). Diversos documentos de gobierno y de otras fuentes también aportan reseñas actualizadas y amplias. La Agencia de Protección Ambiental, EPA, tiene una amplísima reseña preliminar sobre las dioxinas, actualmente sólo disponible en forma electrónica (EPA, 2004). La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) publicó hace varios años una reseña excelente, pero enfocada en el cáncer más que en otros resultados adversos para la salud (WHO, 1997). En 1998 la OMS hizo una revisión de los riesgos de las dioxinas individuales y publicó la información general y las conclusiones obtenidas acerca de los FET. (Van den Berg et al., 2000).

El Instituto de Medicina de la Academia Nacional de Ciencias, por contrato con la Oficina de Asuntos de los Veteranos, publica cada dos años una revisión y evaluación de la literatura sobre el tema, centrada en los posibles efectos sobre la salud causados por las dioxinas o los herbicidas a los que los veteranos estadounidenses de la guerra de Vietnam pudieron haber estado expuestos (IOM, 2005). Algunas de las referencias disponibles son relativamente amplias, pero en general no tienen una orientación clínica (Kimbrough and Jensen, 1989; Schechter and Gasiewicz, 2003). La Agencia para Sustancias Tóxicas y el

Registro de Enfermedades del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), publica actualizaciones periódicas en sus Perfiles Toxicológicos, que incluyen dioxinas, PCDF y PCB. Estos materiales también están disponibles en línea (CDC, 1998). El Departamento de Salud y Servicios Humanos concluyó recientemente que la 2,3,7,8-TCDD es carcinogénica para los seres humanos (National Toxicology Program, 2004). Esto se hizo en acuerdo con las posiciones sustentadas por la IARC y por la US EPA en su documento preliminar.

Los textos de medicina ocupacional y de medicina preventiva por lo general no dedican mucha atención a las dioxinas (Zenz et al., 1994; Wallace et al., 1998). Los textos de medicina interna habitualmente tocan poco este tema y por lo general están escritos por autores no muy familiarizados con los aspectos clínicos de estos compuestos (Kasper et al., 2004). Los médicos clínicos pueden reconocer las respuestas a las altas dosis de dioxinas, especialmente en presencia de cloracné, como se vio en la identificación, relativamente rápida, del envenamamiento con dioxina del presidente ucraniano Viktor Yushchenko. La exposición de dosis baja no es tan notoria clínicamente, pero puede ser diagnosticada con certeza a través de un seguimiento de las mediciones de laboratorio que documentan niveles superiores a los de base.

En los miembros más expuestos de la población general pueden estar produciéndose efectos, que sin embargo son difíciles de detectar. (Birnbaum and Fenton, 2003). Los datos sobre animales sugieren que sólo hay un muy pequeño margen de exposición, esto es, la proporción entre la dosis a la cual se producen efectos en los animales y los niveles actuales en el extremo superior de nuestra población humana de base (Birnbaum and Farland, 2003; Martinez et al., 2003). Se ha detectado toxicidad para el desarrollo y la reproducción, inmunotoxicidad y neurotoxicidad en ratas, ratones y primates no humanos a niveles, en los animales, que son menos de 10 veces más altos que en los miembros más expuestos de la población general. Muchos de estos mismos criterios de valoración se han observado en niños cuyas madres están en el extremo más alto de la población general en términos de niveles de dioxinas y productos químicos relacionados (Koopman- Esseboom et al., 1994; Jacobson and Jacobson, 1996, 2002; Alaluusua et al., 2004; Weisglas-Kuperus et al., 2004). Hay una gran probabilidad de que a nivel individual los efectos sobre el desarrollo sean subclínicos, incluyendo infecciones respiratorias, dificultades conductuales o cognitivas y alteraciones en el desarrollo del pene y de los senos en la pubertad (Den Hond et al., 2002 Sin embargo, como hemos aprendido a través de décadas de investigación con el plomo, los efectos sutiles en el individuo tienen implicaciones mayores para una población. Además, los estudios epidemiológicos sugieren que las exposiciones que han estado asociadas con un aumento del cáncer ocurren a niveles de dioxina en las personas, similares a los que se han reportado en los estudios con animales (Steenland et al., 2004). Sin embargo, un incremento máximo del riesgo de 1/1000 no sería detectado a los actuales niveles humanos de base, dado que el cáncer es una enfermedad tan común y una de las principales causas de muerte.

Aunque es poco probable que los médicos clínicos detecten los efectos de exposiciones bajas a dioxinas, el volumen creciente de literatura toxicológica y epidemiológica demuestra que las dioxinas han tenido impactos adversos en nuestra población. Los

niveles de dioxinas en Estados Unidos y Europa están bajando, tanto en el medioambiente como en la población (Schechter et al., 1989, 2005; EPA, 2004). Este es sin lugar a dudas el resultado de regulaciones más estrictas de los procesos industriales en todo el mundo desarrollado.

El médico practicante enfrenta un desafío importante en el diagnóstico y tratamiento de pacientes potencialmente contaminados con dioxinas, especialmente en ausencia de una historia de exposiciones. La exposición a dioxinas es con frecuencia un tema de salud pública y epidemiológico, no un tema clínico, por lo general. No hay lesiones patognomónicas como en el caso del asbesto. A menudo los pacientes han oído hablar de las dioxinas en los medios de comunicación y están convencidos de que sus síntomas se deben a las dioxinas. Los trabajadores del sector químico, los que trabajan en incineradores, y otras personas con una larga exposición a altas cantidades de dioxinas tienen muchas probabilidades de estar contaminados. Aunque muy escaso, el cloracné puede ser útil, pues su presencia significa que ha habido exposición a dioxinas; sin embargo su ausencia no significa que no ha habido exposición. En poblaciones de trabajadores, o en los casos de envenenamiento con aceite de arroz, en Asia, un gran número de pacientes con síntomas similares puede alertar al médico y encaminarlo hacia el diagnóstico correcto. Con frecuencia resulta útil la comunicación entre el médico tratante y un médico, una enfermera o un funcionario de seguridad ambiental de la empresa. Puede descubrirse que algunas muestras ambientales, hollín, cenizas, o residuos químicos de una fábrica determinada contienen una elevada cantidad de dioxinas con un patrón característico del proceso químico en cuestión. Debido a que un laboratorio de dioxinas con experiencia en el campo cobra por lo general cerca de 1.200 dólares por un análisis específico de los congéneres de dioxinas en la sangre, y que el seguro de salud habitualmente no cubre este gasto, no es posible ordenar de manera rutinaria un examen que constituye la regla de oro en la materia. Existen pruebas biológicas de detección, pero de acuerdo con nuestra experiencia, no son definitivas, ni tanto menos costosas, después de la limpieza, que los métodos analíticos (Schechter et al., 1999b; Windal et al., 2005). Aunque se hayan encontrado cantidades elevadas de dioxinas en la sangre del paciente, el médico necesita considerar igualmente otras causas de anomalías médicas para condiciones tales como elevación de las enzimas del hígado, erupciones cutáneas, fatiga, dolores de cabeza, insomnio. También pueden presentarse otras condiciones médicas graves, que deben ser diagnosticadas y tratadas. Si hay evidencia definitiva de contaminación con dioxinas, basada en una historia de exposición y en un nivel elevado de dioxinas en la sangre, el médico únicamente puede tratar los desórdenes sin importar la causa, ya que no existe una buena forma de reducir la carga corporal de dioxinas. No está claro si tiene alguna utilidad clínica reducir la carga corporal de dioxinas a través del amamantamiento u otros medios. El daño puede haberse producido con anterioridad al diagnóstico. Un especialista en dioxinas, del campo de la medicina ocupacional, puede ser un colaborador muy valioso para indicar lo que puede esperarse con el transcurso del tiempo. Dado que “la dosis hace el veneno”, se acostumbra inicialmente medir, y luego monitorear a lo largo del tiempo los niveles de dioxina en la sangre, hasta que se acerquen a los niveles de base. Los exámenes consecutivos para detectar dioxinas en la sangre pueden alertar también a los médicos respecto a contaminaciones que puedan estar ocurriendo, si es que no se llega a apreciar una disminución de los niveles de dioxinas. En

estos momentos no tenemos métodos para medir la sensibilidad a los efectos de la dioxina, sólo a su exposición. Continúa habiendo una actividad investigativa considerable sobre las dioxinas y en los próximos años podremos aumentar nuestra comprensión y obtener un conocimiento más preciso de sus efectos y tratamientos clínicos, al igual que de los efectos generales que causan en la población estos potentes y persistentes productos químicos.

Agradecemos a los doctores Mike Devito, Hal Zenick y Bruce Rodan por su ayuda en la revisión del manuscrito. La investigación contenida en este artículo fue revisada por el Laboratorio Nacional de Investigación de Salud y Efectos Ambientales de la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, y aprobada para su publicación. La aprobación no significa que los contenidos reflejen necesariamente los puntos de vista y las políticas de la agencia, ni la mención de marcas o productos comerciales constituye un aval o una recomendación de uso.

Referencias

- Alaluusua, S., Calderara, P., et al., 2004. Developmental dental aberrations after the dioxin accident in Seveso. *Environ. Health Perspect.* 112, 1313–1318.
- Andersson, P., McGuire, J., et al., 2002. A constitutively active dioxin/aryl hydrocarbon receptor induces stomach tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99, 9990–9995.
- Andersson, P., Ridderstad, A., et al., 2003. A constitutively active aryl hydrocarbon receptor causes loss of peritoneal B1 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 302, 336–341.
- Araki, Y., 1974. Influences of charcoal and other drugs on the intestinal absorption. *Fukuoka Acta Med.* 65, 58–60.
- Aylward, L.L., Brunet, R.C., et al., 2005. Concentration-dependent TCDD elimination kinetics in humans: toxicokinetic modeling for moderately to highly exposed adults from Seveso, Italy, and Vienna, Austria, and impact on dose estimates for the NIOSH cohort. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 15, 1–65.
- Baughman, R., Meselson, M., 1973. An analytical method for detecting TCDD (dioxin): levels of TCDD in samples from Vietnam. *Environ. Health Perspect.* 5, 27–35.
- Bertazzi, P., di Domenico, A., 2003. Health consequences of the Seveso, Italy, accident. In: Schechter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 827–854.
- Birnbaum, L., Farland, W., 2003. Health risk characterization of dioxins and related compounds. In: Schechter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 159–190.

- Birnbaum, L.S., Fenton, S.E., 2003. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ. Health Perspect.* 111, 389–394.
- Birnbaum, L.S., Tuomisto, J., 2000. Non-carcinogenic effects of TCDD in animals. *Food Addit. Contam.* 17, 275–288.
- British Broadcasting Corp. (BBC), 2004. Deadly dioxin used on Yushchenko. Retrieved February 14, 2005, from <http://news.-bbc.co.uk/1/hi/world/europe/4105035.stm>
- Centers for Disease Control (CDC), 1998. Toxicological Profile for Chlorinated Dibenzo-p-Dioxins. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.
- Chivers, C.J., 2004. A Dinner in Ukraine made for Agatha Christie. *New York Times*, New York. December 20.
- Coenraads, P.J., Olie, K., et al., 1999. Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causing chloracne. *Br. J. Dermatol.* 141, 694–697.
- Czuczwa, J.M., McVeety, B.D., et al., 1984. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in sediments from Siskiwit Lake, Isle Royale. *Science* 226, 568–569.
- Den Hond, E., Roels, H.A., et al., 2002. Sexual maturation in relation to polychlorinated aromatic hydrocarbons: Sharpe and Skakkebaek's hypothesis revisited. *Environ. Health Perspect.* 110, 771–776.
- Dwernychuk, L.W., Cau, H.D., et al., 2002. Dioxin reservoirs in southern Viet Nam—a legacy of Agent Orange. *Chemosphere* 47, 117–137.
- Eadon, G., Kaminsky, L., et al., 1986. Calculation of 2,3,7,8-TCDD equivalent concentrations of complex environmental contaminant mixtures. *Environ. Health Perspect.* 70, 221–227.
- Egeland, G.M., Sweeney, M.H., et al., 1994. Total serum testosterone and gonadotropins in workers exposed to dioxin. *Am. J. Epidemiol.* 139, 272–281.
- Emond, C., Michalek, J.E., Birnbaum, L.S., DeVito, M.J., 2005. Comparison of the use of a physiologically based pharmacokinetic model and a classical pharmacokinetic model for dioxin exposure assessments. *Environ. Health Perspect.* 113 (12), 1666–1674.
- Environmental Protection Agency (EPA), 2004. Exposure and human health reassessment of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds: National Academy of Sciences (NAS) review draft. Retrieved February 11, 2005, from <http://www.epa.gov/ncea/pdfs/dioxin/nas-review/>

- Fackelmann, K., 2004. Doctors: Ukrainian opposition candidate was poisoned. USA Today. December 11.
- Ferrario, J., Byrne, C., 2000. 2,3,7,8-Dibenzo-p-dioxins in mined clay products from the United States: evidence for possible natural origin. *Environ. Sci. Technol.* 34, 4524–4532.
- Fingerhut, M.A., Halperin, W.E., et al., 1991. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N. Engl. J. Med.* 324, 212–218.
- Flesch-Janys, D., Berger, J., et al., 1995. Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from herbicide-producing plant in Hamburg, Federal Republic of Germany. *Am. J. Epidemiol.* 142, 1165–1175.
- Gasiewicz, T.A., Holscher, M.A., et al., 1980. The effect of total parenteral nutrition on the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 54, 469–488.
- Geusau, A., Tschachler, E., et al., 1999. Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Lancet* 354, 1266–1267.
- Geusau, A., Abraham, K., et al., 2001a. Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: clinical and laboratory effects. *Environ. Health Perspect.* 109, 865–869.
- Geusau, A., Tschachler, E., et al., 2001b. Cutaneous elimination of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Br. J. Dermatol.* 145, 938–943.
- Geusau, A., Schmaldienst, S., et al., 2002. Severe 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) intoxication: kinetics and trials to enhance elimination in two patients. *Arch. Toxicol.* 76, 316–325.
- Gilpin, R.K., Wagel, D.J., et al., 2003. Production, distribution, and fate of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and related organohalogenes in the environment. In: Schechter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 89–136.
- Guo, Y.L., Yu, M.L., et al., 2003. The Yucheng rice oil poisoning incident. In: Schechter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 893–920.
- Herxheimer, K., 1899. Uber Chloraknel (Chloracne). *Muench. Med. Wochenschr.* 46, 268.
- Iida, T., 1995. Clinical trial of a combination of rice bran fiber and cholestyramine for promotion of fecal excretion of retained polychlorinated dibenzofuran and polychlorinated biphenyl in Yu-Cheng patients. *Fukuoka Acta Med.* 86, 241–246.

Institute of Medicine (IOM), 2001. *Veterans and Agent Orange: Update 2002*. National Academic Press, Washington, DC.

Institute of Medicine (IOM), 2005. *Veterans and Agent Orange: Update 2004*. National Academic Press, Washington, DC.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., 1996. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N. Engl. J. Med.* 335, 783–789.

Jacobson, J.L., Jacobson, S.W., 2002. Association of prenatal exposure to an environmental contaminant with intellectual function in childhood. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 40, 467–475.

Kahn, P.C., Gochfeld, M., et al., 1988. Dioxins and dibenzofurans in blood and adipose tissue of Agent Orange-exposed Vietnam veterans and matched controls. *J. Am. Med. Assoc.* 259, 1661–1667.

Kasper, D., Braunwald, E., et al. (Eds.), 2004. *Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill, New York.

Kimbrough, R.D., Jensen, A.A. (Eds.), 1989. *Halogenated Biphenyls, Terphenyls, Naphthalenes, Dibenzodioxins and Related Products*. Elsevier, New York.

Kimbrough, R.D., Carter, C.D., et al., 1977. Epidemiology and pathology of a tetrachlorodibenzodioxin poisoning episode. *Arch. Environ. Health* 32, 77–86.

Kimmig, J., Schulz, K., 1957. Berufliche Akne (sog. Chlorakne) durch chlorierte aromatische zyklische Ather. *Dermatologica* 115, 540–546.

Koopman-Esseboom, C., Morse, D.C., et al., 1994. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr. Res.* 36, 468–473.

Landi, M.T., Consonni, D., et al., 1998. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-pdioxin plasma levels in Seveso 20 years after the accident. *Environ. Health Perspect.* 106, 273–277.

Longnecker, M.P., Michalek, J.E., 2000. Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among Air Force veterans with background levels of exposure. *Epidemiology* 11, 44–48.

16

Lorber, M., Phillips, L., 2002. Infant exposure to dioxin-like compounds in breast milk. *Environ. Health Perspect.* 110, A325–A332.

Martinez, J.M., DeVito, M.J., et al., 2003. Toxicology of dioxins and dioxinlike compound. In: Schecter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken,

NJ, pp. 855–892.

Masuda, Y., 2003. The Yusho rice oil poisoning incident. In: Schecter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 855–892.

Michalek, J.E., Wolfe, W.H., et al., 1990. Health status of Air Force veterans occupationally exposed to herbicides in Vietnam. II. Mortality. *J. Am. Med. Assoc.* 264, 1832–1836.

Michalek, J.E., Wolfe, W.H., et al., 1995. Indices of TCDD exposure and TCDD body burden in veterans of Operation Ranch Hand. *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 5, 209–223.

Mocarelli, P., Needham, L.L., et al., 1991. Serum concentrations of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and test results from selected residents of Seveso, Italy. *J. Toxicol. Environ. Health* 32, 357–366.

Moser, G.A., McLachlan, M., 1999. A non-absorbable dietary fat substitute enhances elimination of persistent lipophilic contaminants in humans. *Chemosphere* 39, 1513–1521.

Nakanishi, Y., Kurita, Y., et al., 1985. Respiratory involvement and immune studies in polychlorinated biphenyls and polychlorinated dibenzofurans poisoning. *Fukuoka Acta Med.* 76, 196–203.

National Toxicology Program (NTP), 2004. *National Toxicology Program Report on Carcinogens, Report on Carcinogen Profiles*, 11th ed. US Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Needham, L.L., Gerthoux, P.M., et al., 1997. Serum dioxin levels in Seveso, Italy, population in 1976. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 17, 225–240.

Ogura, I., 2004. Half-life of each dioxin and PCB congener in the human body. *Organohalogen Compd.* 66, 3329–3337.

Olie, K., 1980. Chlorodibenzo-p-dioxins and chlorodibenzofurans are trace components of fly ash and flue gas of some municipal incinerators in the Netherlands. *Chemosphere* 9, 501–522.

Olie, K., Schecter, A., et al., 1989. Chlorinated dioxin and dibenzofuran levels in food and wildlife samples in the North and South of Vietnam. *Chemosphere* 19, 493–496.

Oliver, R.M., 1975. Toxic effects of 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo 1,4 dioxin in laboratory workers. *Br. J. Ind. Med.* 32, 49–53.

Pavuk, M., Schecter, A.J., et al., 2003. Serum 2,3,7,8-tetrachlorodibenzop-dioxin

(TCDD) levels and thyroid function in Air Force veterans of the Vietnam War. *Ann. Epidemiol.* 13, 335–343.

Pavuk, M., Michalek, J., Schechter, A., Ketchum, N., Akhtar, F., Fox, K., 2005. Did TCDD exposure or service in Southeast Asia increase the risk of cancer in Air Force Vietnam veterans who did not spray Agent Orange? *J. Occup. Environ. Med.* 47(4), 335–342.

Pirkle, J.L., Wolfe, W.H., et al., 1989. Estimates of the half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in Vietnam veterans of Operation Ranch Hand. *J. Toxicol. Environ. Health* 27, 165–171.

Puga, A., Tomlinson, C.R., et al., 2005. AHR receptor signals cross-talk with multiple developmental pathways. *Biochem. Pharmacol.* 69, 199–207.

Rappe, C., Buser, H.R., et al., 1979. Identification of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) retained in patients with Yusho. *Chemosphere* 8, 259–266.

Rogan, W.J., Gladen, B.C., et al., 1988. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 241, 334–336.

Rose, J.Q., Ramsey, J.C., et al., 1976. The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36, 209–226.

Ryan, J.J., Schechter, A., 2000. Exposure of Russian phenoxy herbicide producers to dioxins. *J. Occup. Environ. Med.* 42, 861–870.

Ryan, J.J., Lizotte, R., et al., 1987. Human tissue levels of PCDDs and PCDFs from a fatal pentachlorophenol poisoning. *Chemosphere* 16, 1989–1996.

Ryan, J.J., Levesque, D., et al., 1993. Elimination of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and polychlorinated biphenyls (PCBs) from human blood in the Yusho and Yu-Cheng rice oil poisonings. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 24, 504–512.

Schechter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), 2003. *Dioxins and Health*, second ed. Wiley, Hoboken, NJ.

Schechter, A., Papke, O., 1998. Comparison of blood dioxin, dibenzofuran and coplanar PCB levels in strict vegetarians (vegans) and the general United States population. *Organohalogen Compd.* 38, 179–182.

Schechter, A., Ryan, J.J., 1988. Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran levels in human adipose tissues from workers 32 years after occupational exposure to 2,3,7,8-TCDD. *Chemosphere* 17, 915–920.

Schechter, A., Ryan, J.J., 1992. Persistent brominated and chlorinated dioxin blood levels

in a chemist 35 years after dioxin exposure. *J. Occup. Environ. Med.* 34, 702–707.

Schechter, A., Tiernan, T., 1985. Occupational exposure to polychlorinated dioxins, polychlorinated furans, polychlorinated biphenyls, and biphenylenes after an electrical panel and transformer accident in an office building in Binghamton, NY. *Environ. Health Perspect.* 60, 305–313.

Schechter, A., Tiernan, T., et al., 1985. Biological markers after exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, biphenyls and biphenylenes. Part I. Findings using fat biopsies to estimate exposure. In: Keith, L., Rappe, C., Choudhary, G. (Eds.), *Chlorinated Dioxins and Dibenzofurans in the Total Environment, II*. Butterworth Publishers, Stoneham, MA, pp. 215–245.

Schechter, A., Dekin, A., et al., 1988. Sources of dioxins in the environment: a study of PCDDs and PCDFs in ancient, frozen Eskimo tissue. *Chemosphere* 17, 627–631.

Schechter, A., Fuerst, P., et al., 1989. Polychlorinated dioxin and dibenzofuran levels from human milk from several locations in the United States, Germany and Vietnam. *Chemosphere* 19, 979–984.

Schechter, A., Ryan, J.J., et al., 1990a. Partitioning of 2,3,7,8-chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans between adipose tissue and plasma lipid of 20 Massachusetts Vietnam veterans. *Chemosphere* 20, 951–958.

Schechter, A., Ryan, J.J., et al., 1990b. Decrease over a six year period of dioxin and dibenzofurans tissue levels in a single patient following exposure. *Chemosphere* 20, 911–917.

Schechter, A., McGee, H., et al., 1992. Dioxin, dibenzofuran, and PCB levels in the blood of Vietnam veterans in the Michigan Agent Orange Study. *Chemosphere* 25, 205–208.

Schechter, A., Startin, J., et al., 1994. Congener-specific levels of dioxins and dibenzofurans in US food and estimated daily dioxin toxic equivalent intake. *Environ. Health Perspect.* 102, 962–966.

Schechter, A., Päpke, O., et al., 1996. Decrease in milk and blood dioxin levels over two years in a mother nursing twins: estimates of decreased maternal and increased infant dioxin body burden from nursing. *Chemosphere* 32, 543–549.

Schechter, A., Dellarco, M., et al., 1998. A comparison of dioxins, dibenzofurans and coplanar PCBs in uncooked and broiled ground beef, catfish, and bacon. *Chemosphere* 37, 1723–1730.

Schechter, A., Miyata, H., et al., 1999a. Chloracne and elevated dioxin and dibenzofurans levels in the blood of two Japanese municipal incinerator workers and of the wife of one worker. *Organohalogen*

Compd. 44, 247–250.

Schechter, A.J., Sheu, S.U., et al., 1999b. A comparison and discussion of two differing methods of measuring dioxin-like compounds: gas chromatography-mass spectrometry and the calux bioassay—implications for health studies. *Organohalogen Compd.* 40.

Schechter, A., Dai, L.C., et al., 2001a. Recent dioxin contamination from Agent Orange in residents of a southern Vietnam city. *J. Occup. Environ. Med.* 43, 435–443.

Schechter, A., Fuerst, P., et al., 2001b. Dioxin, dibenzofuran and coplanar PCB levels in high and low fat American ice cream and yogurt. *Organohalogen Compd.* 51, 376–379.

Schechter, A., Pavuk, M., et al., 2002. A follow-up: high level of dioxin contamination in Vietnamese from agent orange, three decades after the end of spraying. *J. Occup. Environ. Med.* 44, 218–220.

Schechter, A., Quynh, H.T., et al., 2003. Food as a source of dioxin exposure in the residents of Bien Hoa City, Vietnam. *J. Occup. Environ. Med.* 45, 781–788.

Schechter, A., Paepke, O., et al., 2005. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants in the US population: current levels, temporal trends, and comparison with dioxins, dibenzofurans and polychlorinated biphenyls. *J. Occup. Environ. Med.* 47, 199–211.

Shigematsu, N., Ishimaru, S., et al., 1978. Respiratory involvement in polychlorinated biphenyls poisoning. *Environ. Res.* 16, 92–100.

Smith, R., O’Keefe, P., et al., 1983. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin in sediment samples from Love Canal storm sewers and creeks. *Environ. Sci. Technol.* 17, 6–10.

Startin, J., Rose, M., 2003. Dioxins and dioxinlike PCBs in food. In: Schechter, A., Gasiewicz, T.A. (Eds.), *Dioxins and Health*. Wiley, Hoboken, NJ, pp. 89–136.

Steenland, K., Deddens, J., 2003. Dioxin: exposure-response analyses and risk assessment. *Ind. Health* 41, 175–180.

Steenland, K., Piacitelli, L., et al., 1999. Cancer, heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *J. Natl. Cancer Inst.* 91, 779–786.

Steenland, K., Bertazzi, P., et al., 2004. Dioxin revisited: developments since the 1997 IARC classification of dioxin as a human carcinogen. *Environ. Health Perspect.* 112, 1265–1268.

Van den Berg, M., Birnbaum, L., et al., 1998. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ. Health Perspect.* 106, 775–792.

- Van den Berg, M., Peterson, R.E., et al., 2000. Human risk assessment and TEFs. *Food Addit. Contam.* 17, 347–358.
- Wallace, R., Doebbeling, B., et al. (Eds.), 1998. *Maxcy-Rosenau-Last Public Health and Preventive Medicine*. Appleton & Lange, Stamford, CT.
- Weisglas-Kuperus, N., Patandin, S., et al., 2000. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ. Health Perspect.* 108, 1203–1207.
- Weisglas-Kuperus, N., Vreugdenhil, H.J., et al., 2004. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol. Lett.* 149, 281–285.
- Windal, I., Denison, M.S., et al., 2005. Chemically activated luciferase gene expression (CALUX) cell bioassay analysis for the estimation of dioxin-like activity: critical parameters of the CALUX procedure that impact assay results. *Environ. Sci. Technol.* 39, 7357–7364.
- World Health Organization (Ed.), 1996. *Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in Human Milk (Environmental Health in Europe No. 3)*.
- WHO European Centre for Environment and Health, Bilthoven. World Health Organization (WHO), 1997. *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*. International Agency for Research on Cancer, WHO, Geneva.
- World Health Organization, 2000. *Interlaboratory Quality Assessment of Levels of PCBs, PCDDs, and PCDFs in Human Milk and Blood Plasma; fourth round of WHO-coordinated study*. WHO, Bilthoven.
- Zenz, C., Dickerson, B., et al. (Eds.), 1994. *Occupational Medicine*. Mosby, St. Louis.
- Ziccardi, M.H., Gardner, I.A., et al., 2000. Development and modification of a recombinant cell bioassay to directly detect halogenated and polycyclic aromatic hydrocarbons in serum. *Toxicol. Sci.* 54, 183–193.