

Toxicología de las dioxinas y su impacto en la salud humana

Anastasia Cruz Carrillo* / Giovanni Moreno Figueredo**
Mauricio Lara Osorio***

RESUMEN

Las dioxinas son contaminantes de síntesis que se forman de manera espontánea en diversos procesos industriales. Son compuestos organoclorados muy estables en el medio ambiente, capaces de permanecer en los tejidos humanos y animales; y por ello hacen bioacumulación, lo que facilita la presentación de toxicidad crónica, dentro de la que se destaca la carcinogenicidad, la mutagenicidad y el efecto disruptor endocrino. Se hace referencia a las características físicoquímicas de estos compuestos, a su toxicodinamia y efectos adversos, para finalmente, relacionar la toxicidad de estos compuestos con la salud humana y con la responsabilidad de producir alimentos inocuos para el ser humano.

Palabras clave: contaminación ambiental, dioxina, organoclorados

DIOXINS TOXICOLOGY AND ITS IMPACT IN HUMAN HEALTH

ABSTRACT

Dioxins are synthesis contaminants, formed spontaneously in diverse industrial processes. Dioxins are organochlorides compounds, very stable in the environment, capable of remain on human and animal tissue and therefore capable of producing chronic toxicity, like carcinogenicity and mutagenicity and endocrine disruptor effect. This compounds' physical and chemical characteristics, its toxicity and adverse effects, are referred in this article, so we will be able to relate this compounds toxicity, to human health and production of innocuous food for human beings.

Keywords: environmental contamination, dioxina, organochlorados

* Médico veterinario, Esp. MSc. Docente de la UPTC (Tunja). Grupo GICIVET. Correo electrónico: anicata22@hotmail.com

** Médico veterinario, Esp, PhD (c). Docente de la FUJDC (Tunja). Grupo IRABI. Correo electrónico: giov_anny@hotmail.com

*** Médico veterinario y Zootecnista de la UDCA. Correo electrónico: amalosolo@yahoo.com

Fecha de recepción: noviembre 11 de 2009.

Fecha de aprobación: febrero 26 de 2010.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera que las dioxinas son los contaminantes ambientales de mayor trascendencia a nivel mundial, por su estabilidad química, su ubicuidad en todos los componentes bióticos y abióticos del ecosistema; así como por los efectos adversos que produce en la salud animal y humana (Korkalainen, 2005). De acuerdo con las características químicas de estos compuestos y por su permanencia en el organismo, se encuentran residuos en alimentos de origen animal y vegetal, a partir de los cuales y por procesos de bioacumulación, pasan a lo largo de la cadena alimenticia, de un animal a otro, hasta llegar al hombre, especie en la cual se pueden alcanzar altas concentraciones por tener múltiples fuentes de exposición (Augustowoska, *et ál.*, 2003; Souza, 2004).

Las dioxinas son consideradas contaminantes de síntesis y degradación, que se forman de manera espontánea, en cantidades traza, específicamente en procesos de combustión, cuando hay oxígeno, carbón e hidrógeno y cloro, en temperaturas entre 200 y 650° C y bajo condiciones de alcalinidad. Es importante considerar que las buenas prácticas de incineración a temperatura suficiente durante el tiempo adecuado se logran destruir las dioxinas de manera eficiente (PNUMA, 2005). Dentro de las principales fuentes están: emisiones producto de la incineración de residuos hospitalarios y urbanos; industria de cemento; industria de plásticos y PVC; síntesis de herbicidas; industria de cosméticos y de tampones con cloro; industria maderera y de papel (blanqueadores de la pulpa de madera); procesos de refinación; industria textil, relacionada con colorantes utilizados para el teñido de telas; producción y reciclaje de metales en condiciones de alta temperatura; gases procedentes de motores a base de gasolina con o sin plomo y de diesel, de calderas, calefacción, barbacoas, cigarrillo, incineradoras; proceso de combustión de caucho (Zambón,

et ál. 2007; Giraldo y Ocampo, 2005; PNUMA, 2003), también contaminantes de plaguicidas que surgen en su síntesis y degradación; arcillas utilizadas para preparación de alimentos (anti-apelmazantes) o para elaborar cerámicas (Flanzblau *et ál.*, 2008); recipientes usados para empacar ciertos alimentos; filtros de papel (blanqueado) para preparar café (Embid, 2004). Además de las fuentes antropogénicas mencionadas, existe formación espontánea en algunos procesos naturales como erupciones volcánicas, incendios y reacciones fotolíticas (Gorrachategui, 2001).

CARACTERÍSTICAS FÍSICOQUÍMICAS Y COMPORTAMIENTO EN EL ECOSISTEMA

Las dioxinas pertenecen al grupo de los organoclorados, dentro de los cuales se incluyen cerca de 11.000 sustancias. La molécula es tricíclica aromática y halogenada, con un anillo común a todas, que es, la di-benzo-p-dioxina (figura 1). Se caracterizan por tener alta liposolubilidad y ser moléculas muy estables y por ello resistentes a la degradación biológica y química (Karchner *et ál.*, 2006).

Las dioxinas son liberadas en el aire desde fuentes fijas (industrias) o desde fuentes difusas o dispersas. Por su parte, el agua recibe dioxinas por descarga de efluentes a partir de productos químicos procedentes de industria, por descarga de aguas servidas a partir de actividades domésticas, de efluentes líquidos o de aguas residuales, por escorrentía y por lixiviados de basurales, insecticidas, herbicidas y desechos. Las fuentes de dioxinas que pasan a la tierra corresponden a productos contaminados aplicados directamente en ésta, a residuos de productos de algún tipo de proceso o depositados en la tierra por procesos ambientales. De una u otra forma la tierra constituye un “sumidero” de dioxinas a partir de la cual se liberan hacia otros componentes del ecosistema (plantas, animales, microorganismos) (PNUMA, 2003). A pesar de la estabilidad química de las dioxinas y de

su indiscutible permanencia en el ecosistema, en el 2003 Bunge et ál. Encontraron un tipo de bacterias anaerobias capaces de deshalogenar las dioxinas, retirándoles el grupo cloro, lo cual podría ser una posible solución a los problemas de contaminación ambiental (UNEP, 2003).

ORIGEN E HISTORIA DE LAS DIOXINAS

Aunque las investigaciones sobre dioxinas son relativamente recientes y el interés de la comunidad científica por investigarlas, se ha acrecentado en los últimos años, la literatura indica que en 1872, Merz y Weith sintetizaron por primera vez las dioxinas, pero su estructura química se conoció hasta 1957, año en el que también fue sintetizada la TCDD (tetracloro-dibenzo-p-dioxina). Sin embargo, en 1949 se encuentra el primer reporte del efecto de las dioxinas en la salud, por la explosión de una planta química en Virginia (Colborn, 2008).

A pesar de los anteriores reportes, el origen histórico de las dioxina se identifica en la Guerra de Vietnam, cuando Estados Unidos, utilizó el herbicida 2,4,5, T (2,4,5, triclofenoxiacético), conocido como “agente naranja”, buscando el efecto exfoliante en las zonas de guerra y que desencadenó innumerables efectos teratogénicos en los hijos y nietos de hombres y mujeres, expuestos durante la guerra (Korkalainem, 2005; Walker, 2004). Asimismo, fueron los compuestos liberados en el desastre ambiental ocurrido en 1976 en Seveso, Italia, en una filial de la empresa farmacéutica Hoffman La Roche y debido a ello se supo que este compuesto se sintetizaba como arma química por parte de la OTAN (Organización del Tratado del Atlántico Norte) y por Estados Unidos. En aquella ocasión, se produjo una fuga accidental en la planta química productora de triclorofenol, en la que se liberaron gases tóxicos, cargados de dioxinas que alcanzaron a matar cerca de 73.000 animales (Korkalainem, 2005).

En 1999 se reporta un nuevo accidente con dioxinas, esta vez por la presencia de éstas en huevos de gallina destinados a consumo humano, debido a la contaminación del alimento de las aves con estos tóxicos (Ebid 2004; Korkalainem, 2005; Souza, 2004). Asimismo, se reporta su presencia en grasas comestibles de diferentes tipos, no sólo las de origen animal sino también vegetal como producto de su contaminación o por sobrecalentamiento (Hoogenboom, 2007; Huwe y Larsen, 2005; Schmid, 2002). Producto de la permanencia de las dioxinas en el organismo y de su alta liposolubilidad es la presencia de éstas en leche de mujeres expuestas a estos compuesto por consumo de alimento contaminado (Prado, *et ál.*, 2002).

En el 2002 se publicó el primer inventario colombiano de fuentes y liberaciones de dioxinas y furanos, estudio que utilizó las metodologías indicadas por el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA, 2003). Uno de los principales resultados logrados a partir de este estudio fue la falta de datos consolidados y confiables para Colombia, así como de registros oficiales sobre producción de metales, minerales y productos químicos, cantidades de biomasa quemada en incendios forestales, residuos agrícolas y vertederos; tampoco se encontraron reportes sobre residuos de plaguicidas en biomasa. Lo anterior condujo a que algunos datos obtenidos en algunas regiones del país fueran generalizados a toda la nación. A pesar de lo anterior, la información lograda es un diagnóstico de la realidad de Colombia en cuanto a dioxinas y furanos se refiere. El inventario consolidado indica los siguientes valores: un total de 790,17 g EQT/año, distribuidos de la siguiente forma: 479,43 g EQT/año en atmósfera, 20,01 g EQT/año en agua, 18,40 g EQT/año en suelo, 32,80 g EQT/año en productos y 239,53 g EQT/año en residuos (Suárez *et ál.*, 2007).

TOXICODINAMIA

Las dioxinas como otros compuestos clorinados, son inductores enzimáticos, que alteran la respuesta

inmunológica, son disruptores endocrinos, afectan el metabolismo, son carcinogénicas, mutagénicas y teratogénicas (Prado, 2002). Los procesos farmacodinámicos propios de las dioxinas, varían en diferentes órganos; sin embargo, poseen un efecto común a muchos tejidos y tipos de células que radica en su afinidad por el receptor aril hidrocarburo (AhR), descubierto hace poco más de treinta años en hepatocitos de ratón (Korkalainen, 2005).

El receptor AhR se ubica a nivel nuclear y se relaciona con la expresión de los genes que codifican diferentes formas de la citocromo P₄₅₀, sin embargo, cuando no hay ligando, el receptor se encuentra en el citoplasma, unido a un complejo proteico, la proteína Hsp 90 y a la inmunofilina relacionada con la proteína XAP2, también conocida como ARA 9. Se sabe que la vida media del receptor es 28 horas cuando no hay ligando y de tres horas cuando éste se encuentra presente (Khan, 2006; Andersson, 2003).

Una vez superadas las dificultades analíticas, hoy se sabe que el receptor se encuentra en gran variedad de tejidos en ratas, dentro de los que se destacan por su alta concentración, pulmón, timo, riñón, hígado, páncreas, y en menor proporción, corazón y bazo. En humanos se encuentra altamente expresado en placenta, pulmón, corazón, hígado y páncreas y en menor proporción en cerebro, riñón y músculo esquelético (Tanaka *et ál.*, 2005). Se ha logrado clonar subtipos de esta familia de receptores que cumplen funciones específicas, lo que ha permitido conocer que el receptor se expresa en todas las especies de mamíferos, también en aves y peces, y en algunos invertebrados (nemátodos, artrópodos, moluscos), lo cual sugiere que cumple funciones fisiológicas fuera del metabolismo de xenobióticos (Andersson, 2003).

Como sucede con otros receptores, éste tiene diferentes ligandos que para el caso de las dioxinas, por ser un compuesto liposoluble, difunden a través de la membrana celular y en el citoplasma se ligan a

los dominios del receptor formando el complejo, ligando-receptor, que posteriormente es movilizado hacia el núcleo, donde se liga fácilmente a sitios específicos de la cadena de DNA, sobre la cual desencadena la expresión de genes que codifican la síntesis de algunas proteínas, mediante la inducción de la transcripción de genes específicos (Babba *et ál.*, 2005). Se indica que el efecto que genera el receptor es de tipo protector y que la unión que se produce con el núcleo evita la degradación del DNA. Por su parte, la TCDD, induce degradación del AhR (Korkalainen, 2005).

Ahora bien, los ligandos de los receptores AhR se pueden dividir en químicos ambientales, sustancias naturales y sustancias endógenas; en el primer caso se destacan las dioxinas, los dibenzofuranos y el bisfenol entre otros. Por parte de los ligandos naturales, éstos se encuentran en algunas plantas y son flavonoides, carotenoides y compuestos fenólicos. Dentro de las sustancias endógenas no se han confirmado la mayoría de ellos pero hay indicios de que algunos compuestos se comportan como ligandos, entre los que se incluye, compuestos derivados asociados con el triptófano, indigo e indirubina, sustancias aisladas de orina humana. Una vez el receptor Ah es estimulado por el ligando correspondiente, la respuesta conduce a la modulación de la expresión de algunos genes, que principalmente codifican la formación de enzimas propias del metabolismo de los xenobióticos, dentro de las que se destaca la serie de citocromos P450 (Cyp 1a1, Cyp 1a2) relacionadas con la fase I de la biotransformación y con enzimas de la fase II. Igualmente modula la expresión de los genes relacionados con la síntesis de la quinona oxidoreductasa, de la aldehído deshidrogenasa citosólica, glucuronos, la transferasa y la glutatión transferasa (Korkalainen, 2005). Otros ligandos del receptor AhR son proteínas que responden a bajos niveles de oxígenos y que participan en la regulación del ritmo circadiano (Colbor, 2008; Dasmahapatra *et ál.*, 2000).

A pesar de que el receptor AhR es el sitio de acción más importante y estudiado de las dioxinas, es importante tener en cuenta que existen otros efectos adversos causados por éstas, cuya explicación no se relaciona con estos receptores que deberán ser estudiados con mayor profundidad como los recomienda el Comité Consejero de la EPA, liderado por David Eaton (Eaton, 2005).

EFFECTOS ADVERSOS

Las dioxinas producen gran cantidad de efectos adversos, algunos demostrados en animales de experimentación únicamente y otros observados en animales y seres humanos.

* *Hepatotoxicidad.* Las dioxinas disminuyen el peso del hígado e inducen fibrosis periportal, degeneración grasa y acumulación de porfirinas. En fetos expuestos se observa apertura de puentes arteriovenosos en el hígado que alteran la perfusión de algunas porciones, se observan alteraciones en el almacenamiento de la vitamina A. También inducen disminución del número de células del bazo, fibrosis cardíaca y hipertrofia uterina (Andersson, 2003).

Estudios realizados en tiroides de cerdos demuestran que las dioxinas disminuyen notoriamente los niveles de hormonas tiroideas, principalmente tiroxina, con aumento de los folículos tiroideos e hiperplasia de los tirocitos. Estudios recientes indican que las dioxinas alteran la transcripción de algunas enzimas relacionadas con la síntesis de estas hormonas, mediante la estimulación directa de la Citocromo P 1A1, que conduce a las alteraciones ya mencionadas y el desacoplamiento del eje hipotalámico-hipofisario-tiroides. Estos compuestos subregulan la expresión del sistema captador de yoduros y la y la catepsina B (Pocar, 2005; Andersson, 2003).

* *Efectos en el Tracto Gastrointestinal.* Se encuentran lesiones polipoides en el estómago y lesiones hiperplásicas en el estómago de animales de laboratorio, en monos *rhesus* y bovinos, sin embargo se acepta que el estómago no es el órgano blanco más importante de la acción de las dioxinas sobre el AhR (Andersson, 2003).

* *Neurotoxicidad.* La exposición a dioxinas en edad temprana o en la fase placentaria puede alterar el aprendizaje y la conducta. Estos cambios pueden llevar al deterioro del rendimiento mental, conjuntamente con alteraciones en el sistema endocrino reproductivo. La exposición a un mismo agente puede resultar en efectos diferentes en el aprendizaje y la conducta, dependiendo del periodo del desarrollo y del lugar del cerebro donde se estén llevando adelante los procesos de neurodesarrollo en el momento de la exposición (Argemi, 2005). La presencia de los receptores AhR en SNC puede explicar la fisiopatología de la neurotoxicidad producida por dioxinas (Ahahoshi *et ál.*, 2006).

* *Carcinogenicidad.* En 1985, la Agencia de Protección del Medio Ambiente (EPA) clasificó las dioxinas como sustancias “probables carcinógenas”. Doce años después, la Agencia Internacional de Investigación de Cáncer, las clasificó en el grupo I de los carcinógenos, ya que aunque la certeza del efecto en humanos era limitada, existía suficiente evidencia de dicho efecto en animales ya que se ha demostrado la presencia del receptor Ah en animales y humanos. De acuerdo con la Guía de Carcinógenos del 2005 elaborada por la EPA se continúa clasificando como una sustancia carcinógena para los humanos (Eaton, 2006). Finalmente, en el 2003 el Tetrachlorodibenzo-dioxin TCDD queda identificado como un carcinógeno en humanos (Zambón, *et ál.*, 2007). A pesar de ser reconocido como inductor de cáncer, no existe predisposición para ningún tipo de cáncer,

al contrario se ha identificado como un inductor múltiple de cáncer. El efecto carcinógeno de las dioxinas se explica por su afinidad sobre el receptor arilhidrocarburo que se expresa en todos los tejidos (Toumisto *et ál.*, 2006; Argemi, 2005).

Se asocia la presencia de pancreatitis crónica y de carcinoma pancreático con la exposición crónica a compuestos clorinados, dentro de los que se incluyen las dioxinas. La exposición crónica y experimental de ratas a dioxinas, produce atrofia, fibrosis y periarteritis en el páncreas, asimismo produce adenoma o carcinoma de las células acinares del páncreas (Popp, 2006; Walker, 2006; Nyska, 2004). Se ha demostrado experimentalmente que el TCDD induce neoplasia gingival a nivel de la unión del epitelio con los molares (Yoshisawa, *et ál.*, 2005).

* *Mutagenicidad y Alteraciones del Desarrollo.* La presentación de efectos relacionados con la formación y desarrollo de los órganos, depende de la etapa de la gestación a la cual ocurrió la exposición, siendo crítica en todas las especies de mamíferos, el primer tercio de la gestación (Rier, 2003). La exposición de madres en fase embrionaria de la gestación conduce a la presentación de paladar hendido en los fetos de todas las especies, malformaciones en el tracto reproductivo de machos y hembras en todas las especies incluyendo el hombre; se observa con gran frecuencia hidronefrosis (Andersson, 2003). Estudios experimentales demuestran que el TCDD inhibe la expresión de genes relacionados con la osteogénesis (Guo *et ál.*, 2007; Patel *et ál.*, 2006).

Estudios en animales de experimentación demuestran que la exposición a dioxinas durante la gestación, induce en el feto alteraciones en la formación de dentina así como disminución en el crecimiento de los huesos largos y alteraciones en el proceso de remodelación ósea y de la resistencia. En estudios *in vitro* se ha observado que las dioxinas disminuyen

el proceso de diferenciación celular, que se ha explicado por inhibición en la expresión de marcadores de células óseas maduras como fosfatasa alcalina, osteocalcina y osteopuntina (Andersson, 2003).

* *Inmunotoxicidad.* El sistema inmune es muy sensible a las dioxinas. En la mayoría de animales de laboratorio se encuentra atrofia del timo. Provoca supresión de la células B y por ello disminución de la producción de anticuerpos (Andersson, 2003).

* *Efecto Disruptor Endocrino.* Los disruptores endocrinos son sustancias químicas, normalmente contaminantes ambientales, que tienen acción hormonal en animales y humanos y por ello alteran el sistema endocrino, predominantemente a nivel reproductivo. Desde hace mucho tiempo, las dioxinas han demostrado estos efectos por lo cual son consideradas actualmente como disruptores xenoendocrinos, aunque muchos de estos se ha demostrado únicamente en animales de laboratorio. Es importante resaltar que siendo la función reproductiva similar en todas las especies de mamíferos y del ser humano, los efectos disruptores demostrados en animales de laboratorio son extrapolables a otras especies (Colborn, 2008; Guo *et ál.*, 2007; Argemi, 2005; Soneda *et ál.*, 2005).

Las dioxinas tienen efecto xenoestrogénico, esto es, la capacidad de estimular de manera exagerada los receptores de estrógenos, en machos y hembras de todas las especies de animales, con el posterior descenso de los niveles de estrógenos endógenos que se hace más notorio cuando la exposición es constante. Además se demuestra la alteración en la producción de testosterona por efecto de estos compuestos sobre la aromatasa y efecto antiandrogénico por el bloqueo de los receptores de andrógenos, derivación muy grave para el desempeño reproductivo de los machos, representado en alteraciones en la calidad

espermática (Argemi, 2005; Gregoraszcuk, 2005; Andersson, 2003; Augustowska, 2003).

Así como se ha demostrado la presencia del receptor AhR en los ovarios, también se ha encontrado que se expresa en el oviducto de conejas lo cual se considera muy importante en razón a que es allí donde ocurre la fertilización. En modelos de oviducto de cerdas también se encuentran estos receptores, por lo que este sitio constituye un posible blanco de acción de la dioxina (Hombach-Klonisch, 2006; Klonisch *et ál*, 2006).

Estudios realizados en placenta humana demuestran que la exposición a dioxinas, disminuye la síntesis de progesterona y el mecanismo propuesto es que induce aumento del colesterol inactivo, a partir del cual no se puede formar esta hormona. Así mismo, se observó aumento en el número de especies reactivas de oxígeno que pueden generar lesiones celulares (Augustowska, 2003). De manera complementaria se indica que la exposición a dioxinas disminuye el tiempo de gestación (Colborn, 2008). Gregoraszcuk y col., han desarrollado estudios en células foliculares ováricas provenientes de hembras porcinas, reproductivamente sanas, modelo que se ha utilizado para evaluar la producción de hormonas esteroidales sexuales (estrógenos, progesterona, testosterona) en las células de la granulosa y de la teca, así como para evaluar el efecto de las gonadotropinas hipofisarias sobre la actividad ovárica. Estos estudios demuestran que las dioxinas producen efecto androgénico en cerdos, estimulando alterando la acción de la aromatasa y por ello la conversión de testosterona a estradiol, así como efecto estrogénico muy notorio (Gregoraszcuk, 2005).

Estudios complementarios desarrollados en folículos provenientes de hembras porcinas, demuestran que las dioxinas estimulan los AhR en las células de la granulosa pero no en las de la teca (Wojtowicks, 2005). Se demuestra que los organoclorados de ca-

dena larga que poseen un tiempo de vida media prolongado, como es el caso de las dioxinas, tienden a bioacumularse y por ello pueden alcanzar niveles capaces de generar el efecto reproductivo en forma crónica. En este sentido, los estudios concuerdan en indicar que las dioxinas alteran la producción de hormonas sin alterar la viabilidad celular ni inducir apoptosis (Gregoraszcuk, 2005).

IMPACTO EN LA SALUD HUMANA

La presentación de efectos tóxicos causado por dioxinas en el ser humano se relacionan con exposición ocupacional, accidental o por consumo de alimentos con residuos. Es así como los primeros reportes remontan a la Guerra de Vietnam en la que individuos expuestos al ya mencionado “agente naranja”, desarrollaron una lesión desfigurativa de la piel, identificada como “cloroacné”. Esta misma alteración fue reportada en forma masiva en un grupo de trabajadores de una fábrica donde se elaboraban compuestos químicos a base de cloro y en personas expuestas en el accidente de Seveso (Eaton, 2006; Embid, 2004). Otro efecto producido por las dioxinas, reportado en humanos, es la presencia de pequeñas manchas oscuras en la piel (OMS, 2007).

La exposición masiva a dioxinas, ocurrida en 1976 tras el accidente de Seveso, Italia, fue estudiada veinte años después en la población habitante de tres diferentes zonas y una vez realizados los análisis estadísticos correspondientes, permitieron asegurar que aumentó la incidencia de cáncer en los habitantes de la zona, específicamente de piel, recto y pulmón, así como neoplasias linfomatólicas, leucemia mieloide, linfoma no Hodgkin (Bertazzi *et ál*, 2000). En otros estudios se reporta la inducción de hipotiroidismo en niños nacidos de madres expuestas a dioxinas en Seveso (Baccarelli *et ál*, 2008).

Un estudio de cohortes desarrollado en 20.000 mujeres embarazadas en San Francisco, durante la década

da de los 60, permitió relacionar las concentraciones de policlorados bifenílicos (sustancias de la familia de las dioxinas), encontradas en las madres, con el género de los niños nacidos de ellas. Este estudio indica que ante la exposición de madres a altas concentraciones de compuestos clorinados, aumenta el nacimiento de mujeres y disminuye el de hombres (Hertz-Picciotto, 2008). Estudios realizados hace ya casi cuarenta años, indican cierta relación entre la exposición de madres a dioxinas y la incidencia de anomalías cerebrales de sus hijos, principalmente en los lóbulos frontales, con la consecuente alteración de la capacidad de atención, algunas anomalías afectivas y emotivas, así como dificultades de aprendizaje, principalmente en niñas (Wang, 2006; Embid, 2004).

Los efectos carcinógenos de las dioxinas se han demostrado en biomodelos, asimismo existen estudios epidemiológicos como el realizado en Italia, en una población de personas expuesta a emisiones de incineración y de plantas industriales, demuestran alto riesgo de presentación de sarcomas por la exposición prolongada a dioxinas en hombres y mujeres, pero con mayor incidencias en las segundas (Zambón, *et ál.*, 2007), igualmente se demuestra alta incidencia de presentación de leucemia linfocítica crónica y sarcomas en diferentes tipos de tejido blando, en individuos expuestos al “agente naranja”. Estudios desarrollados en humanos que han tenido exposición laboral a TCDD muestran mayor incidencia de cáncer de próstata, glándula mamaria y testículo (Kogevinas, 2001). Con relación al efecto disruptor endocrino, una de las principales alteraciones demostradas en humanos es la presencia de pubertad precoz en niñas de corta edad, relacionada con la exposición a dioxinas (Gregoraszcuk, 2005). En Alemania ya demostrada la inducción de endometriosis por dioxinas en monas *Macacus Rhesus*, se iniciaron investigaciones epidemiológicas que permitieron, posteriormente, afirmar que las mujeres con diagnóstico de endometriosis tienen niveles sanguíneos

de PCBs superiores a las mujeres sanas; de manera similar, se reporta que en Bélgica, uno de los países con mayores niveles de contaminación con dioxinas, se muestra alta incidencia de endometriosis sin causa aparente (Bruner-Tran *et ál.*, 2008; Rier, 2003).

Estudios similares al anterior y realizados hace más de una década en Alemania, buscaron determinar la relación de la exposición a dioxinas durante más de treinta años con la presentación de enfermedades cardiovasculares, en trabajadores de una fábrica de plaguicidas (herbicidas 2,5 D y 2,4,5 T), en Hamburgo (Alemania). Debido a que el estudio usó la metodología de cohortes comparó el grupo expuesto a dioxinas con un grupo de trabajadores de una fábrica de gas. Los resultados indicaron que hubo 2,5 veces mayor probabilidad de morir por enfermedad coronaria en el grupo expuesto a dioxinas. Dentro de la sociedad científica este estudio se consideró concluyente debido a la duración del mismo, a la correcta elección de las cohortes, al manejo de las variables, así como por la cuantificación de niveles de dioxinas en los trabajadores expuestos (Dieter, 1995).

Los investigadores logran demostrar que las mujeres expuestas a policlorados del tipo de las dioxinas, muestran alta prevalencia de enfermedades cardiovasculares (Ha, *et ál.*, 2007).

Finalmente y a manera de consolidado de toda la información recogida, la Comisión Agente Naranja de Nueva Jersey tras estudios realizados en los soldados presentes en Vietnam, estructura una lista de enfermedades causada por la exposición a dioxinas, son estas, cáncer de próstata, de pulmón, laringe, tráquea; neuropatía periférica (aguda y subaguda), espina bífida en los hijos de los veteranos de Vietnam, cloracné, linfoma no Hodgkin, que incluye cualquier diagnóstico de linfoma (excepto linfoma de Hodgkin), micosis fungoide y denominaciones antiguas como linfosarcoma, sarcoma de células reticulares y sarcoma de Sternberg, porfiria cutanea tarda, mieloma

múltiple, enfermedad de Hodgkin, sarcoma del tejido blando (fibrosarcoma adulto, dermatofibrosarcoma protuberans, histiocitoma fibroso maligno, liposarcoma, liomiosarcoma, liomiosarcoma epiteliode (liomioblastoma maligno, rabdomiosarcoma, ectomesenquimoma, angiosarcoma (hemangiosarcoma y linfangiosarcoma). También se reporta angioendoteliomatosis proliferante, hemangiopericitoma, sarcoma sinovial (sinovioma maligno), tumor maligno de las células gigantes de las fascias de los tendones schwannoma maligno, incluyendo schwannoma maligno con diferenciación rabdomioblástica (tumor de Triton maligno), schwannomas glandulares y epiteliodes malignos, mesenquimoma maligno, tumor maligno de las células granulosa, sarcoma de la parte blanda alveolar, sarcoma epiteliode, sarcoma de las células claras de tendones y aponeurosis, sarcoma de Ewing extraesquelético, fibrosarcoma congénito e infantil y ganglioneuroma maligno (Ebid, 2004).

BIBLIOGRAFÍA

Akahoshi, E., Yoshimura, S., Ishihara, M. "Over-expression of AhR (aryl hydrocarbon receptor) induces neural differentiation of Neuro2a cells: neurotoxicology study". *Environ Health* 5 (2006): 24.

Andersson, P. *Functional role of constitutively active dioxin/Ah receptor in a transgenic mouse model*. Estocolmo; Karolinska University Press, 2003.

Argemi, F., Cianni, N., Porta, A. "Disrupción endocrina: perspectivas ambientales y salud pública". *Acta Bioquím. Clín. Latinoam* 39. 3. (2005).

Augustowoska, K., Gregoraszczyk, E.L., Milewicz, T., Krzysiek, J., Grochowalski, A., Chrzaszcz, R. "Effectos of dioxin (2,3,7,8-TCDD) and PCDDs/

CONCLUSIONES

Pese a que las dioxinas pueden encontrarse en diferentes componentes del ecosistema, una de las principales fuentes para el ser humano, corresponde a la grasa de origen animal y por ello la Organización Mundial de la Salud recomienda consumir carne baja en grasa para disminuir el riesgo de exposición (Guruge, *et ál.*, 2004). Asimismo, en razón a la importancia que reviste la presencia de estos compuestos para la salud y la producción animal e indiscutiblemente, para la salud humana, en los últimos cinco años se han logrado importantes avances en el conocimiento de estos compuestos y de sus efectos. Además, se han emitido diversas alarmas para evitar que los residuos de dioxinas en alimentos de origen animal afecten la salud humana y se llama la atención de los médicos veterinarios en su responsabilidad con la salud pública a través de la producción de alimentos de origen animal, inocuos y por ello libres de residuos tóxicos como lo son las dioxinas.

PCDFs congeners mixtures on steroidogenesis in human placentia tissue culture". *Endocrine Regulations* 37. 11. (2003): 11-19.

Baba, T., Mimura, J., Nakamura, N., Harada, N., Yamamoto, M., Morohashi, K., Fujii-kuriyama, Y. "Intrinsic function of the aryl hydrocarbon (dioxin) receptor as a key factor in a female reproduction". *Mol Cell Biol* 25. 22. (2005): 10040-10051.

Baccarelli, A., Giacomini, S.M., Corbeta, C., Landi, M.T., Bonzini, M., Consonni, D., Grillo, O., Patterson, D.G., Pesaroti, A.C., Bertazzi, P.A. "Neonatal Thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin". *Plos Med*. 5. 7. (2008): 161.

- Bertazzi, P.A., Consonni, D., Bachetti, S., Rubagotti, M., Baccarelli, A., Zochetti, C., Pesatori, A. "Health effects of dioxin exposure: a 20 year mortality study". *Am J. of Epidemiology* 153. 11. (2000): 1031–1044.
- Bruner-Tran, K.L., Yeaman, G.R., Crispens, M.A., Igarashi, T.M., Osteen, K.G. "Dioxin may promote inflammation-related development of endometriosis". *Fertil Steril* 89. 5 suppl (2008): 1287–1298.
- Colborn, T. "Setting aside tradition when dealing with endocrine". *ILAR Journal* 45. 4. (2008): 56–61.
- Dasmahapatra, A. K.; Wimpee, B. A. B.; Trewin, A. L.; Wimpee, C. H. F.; Ghorai, J. K. & Hutz, R. J. "Demonstration of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin attenuation of P450 steroidogenic enzyme mRNAs in rat granulosa cell in vitro by competitive reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay". *Molecular and Cellular Endocrinology* 164 (2000): 5–18.
- Dieter, F.J. "Exposure to polychlorinated dioxins and furans (PCDD/F) and mortality in a cohort of workers from a herbicide-producing plant in Hamburg". Federal Republic of Germany. *American Journal of Epidemiology* 142. 11. (1995): 1165–1175.
- Eaton, L. "Health risk from dioxin and related compounds evaluation of the EPA reassessment". National Research Council of the National Academies 2. Washington, DC. The National Academy Press. 2006. Disponible en mediacenter/factsheets/fs225/en/index.html, en julio de 2008.
- Embid, A. "Dioxinas: de Vietnam a nuestra vida cotidiana". *Medicina Medioambiental* 49. (2004): 204–246.
- Flanzblau, A., Hedgeman, E., Chen, Q., Lee, S.Y. "Case report: human exposure to dioxins from clay". *Environ. Health Perspect.* 116. 2. (2008): 238–242.
- Gorrachategui G. "Seguridad alimentaria: dioxinas". XVII Curso de Especialización FEDNA VII, 2001.
- Giraldo, JM. y Ocampo A. "Determinación de precursores de dioxinas y furanos de los gases procedentes de un incinerador en un reactor fotocatalítico". *Revista EIA* 3. (2005): 83–94.
- Gregoraszczyk, E. "Dioxin exposure and porcine reproductive hormonal activity". *Cad. Saúde Pública*, 18, 2, (2002): 453–462.
- Guo, L., Zhao, YY, Sun, SJ, Liu H, Shang, SL. "Toxic effects of TCDD on osteogenesis through altering IGFBP-6 gene expression in osteoblast". *Biol. Pharm. Bull.* 30. 11. (2007): 2018–2026.
- Guruge, K.S., Sike, N., Yamanaka, N., Myasaki, S. "Polychlorinated dibenzo-p-dioxins, -dibenzofurans, and biphenyls in domestic animal food stuff and their fat". . 58. Issue 7. (2004): 883–889.
- Ha, M.H.; Lee, D.H. y Jacobs, D.R. "Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and self-reported cardiovascular disease prevalence: results from the national health and nutrition examination survey 1999-2002". *Environmental Health Perspect.* 115. 8. (2007): 1204–1209.
- Hertz-Picciotto, I.; Jusko, T.A.; Willman, E.J.; Baker, R.J.; Keller, A.K.; Teplin, S.W. y Charles, M.J. "A cohort study of in utero polychlorinated biphenyl (PCB) exposures in relation to secondary sex ratio". *Environ Health* 7. (2008): 37–45.
- Hombach-Klonisch, S.; Pocar, P.; Kauffold, J. y Klonisch, T. "Dioxin exerts anti-estrogenic actions in a novel dioxin-responsive telomerase-immortalized epithelial cell line of the porcine oviduct (TERT-OPEC)". *Toxicological Sciences* 90. 2. (2006): 519–528.
- Hoogenboom, L.A.P. "A novel source for dioxins present in recycled fat from gelatin production". 68. 5. (2007): 814–823.

- Huwe, J.K. y Larsen, G.L. "Polychlorinated dioxins, furans, and biphenyls, and polybrominated diphenyl ethers in a U.S. meat market basket and estimates of dietary intake". 39. 15. (2005): 5606–5611.
- Karchner, S.I.; Franks, D.G.; Kennedy, S.W. y Hahn, M.E.. "The molecular basis for differential dioxin sensitivity in birds: Role of the aryl hydrocarbon receptor". *Proc Natl Acad Sci*.103. 16. (2006): 6252–6257.
- Khan, S.; Barhoumi, L.; Burjardt, R.; Liu, S.; Kim, K. y Safe, S. "Molecular Mechanism of Inhibitory Aryl Hydrocarbon Receptor—Estrogen Receptor/Sp1 Cross Talk in Breast Cancer Cells". *Molecular Endocrinology* 20. 9. (2006): 2199–2214.
- Klonisch, H, S.; Pocar, P;Kauffold, J. y Klonisch,T. "Dioxin Exerts Anti-estrogenic Actions in a Novel Dioxin-Responsive Telomerase-Immortalized Epithelial Cell Line of the Porcine Oviduct (TERT-OPEC)". *Toxicological Sciences*. 90. 2. (2006):519–528.
- Kogevinas, M. "Human health effects of dioxins: cáncer, reproductive and endocrine system effects". *Human Reproduction Update* 7. 3. (2001): 331–119.
- Korkalainen, M."Structure and expression of principal proteins Involved in dioxin signal transduction and potentially in dioxin sensitivity". Publications of the National Public Health Institute, KTL A11 / 2005. Disponible en con acceso en enero de 2008
- Nyska, A.; Jokinen, M.; Brix, A.; Sells, D.; Wyde, M.; Orzech, D.; Haseman, J. y Flake, G. "Exocrine Pancreatic Pathology in Female Harlan Sprague-Dawley Rats after Chronic Treatment with 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and dioxin-like compounds environmental". *Health Perspectives* 112. 8. (2004): 903–909.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). "Dioxins and their effects on human health". *Fact Sheet* 225. (2007). Disponible en en julio de 2008.
- Patel, RD.; Kimm, DA.; Peters, M. y Perdew, GH. "The aryl hydrocarbon receptor directly regulates expression of the potent mitogen epiregulin". *Toxicological Sciences* 89. 1. (2006): 75–82.
- Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA). *Instrumental normalizado para la identificación y cuantificación de liberaciones de dioxinas y furanos*. (2 ed.). Ginebra, Suiza: IOMC, 2005.
- Instrumental normalizado para la identificación y cuantificación de liberaciones de dioxinas y furanos*. Ginebra, Suiza: IOMC, 2003.
- Prado, F.; Carabias, M.; Rodríguez, E. y Herrero, H. "Presencia de residuos y contaminates en leche humana". *Revista Española de Salud Pública* 76. 2. (2002): 121–132.
- Pocar, P.; Klonisch, T.; Brandsch, K.; Eder, C.; Fröhlich, C.; Hoang-vu, S. y Hombach-klonisch. "AhR-Agonist-Induced Transcriptional Changes of Genes Involved in Thyroid Function in Primary Porcine Thyrocytes" *Toxicological Sciences* 89. 2. (2006): 408–414.
- Popp, JA.; Crouch, E. y McConnell, EE.. "A Weight-of-Evidence Analysis of the Cancer Dose-Response Characteristics of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzodioxin (TCDD)". *Toxicological Sciences* 89. 2. (2006): 361–369.
- Prado, F.; Carabias, M.; Rodríguez, E. y Herrero, H. "Presencia de residuos y contaminates en leche humana". *Revista Española de Salud Pública* 76. 2. (2002): 121–132.
- Rier, SEI. "Endometriosis in rhesus monkeys (Macaculatta) following chronic exposure to 2,3,7,8 tetrachlorodibenzo- *p*-dioxin". *Fundam. Appl. Toxicol.* 21. 4. (2003): 433–441.
- Schmid, P.; Gujer, E.; Degen, S.; Zennegg, M.; Kuchen, A. y Wuthrichit, C. "Levels of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in food of animal origin. the swiss dioxin monitoring

- program". *J. Agric. Food Chem.* 50. 25. (2002): 7482-7487.
- Soneda, S.; Fukami, M.; Fujimoto, M.; Hasegawa, T.; Koitabashi, Y. y Ogata, T. "Association of micropenis with pro185 Ala polymorphism of the gene for aryl hydrocarbon receptor repressor involved in dioxin signaling". *Endocrine Journal* 52. 1. (2005): 83-88.
- Souza, P.M.. "Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDD), dibenzofurans (PCDF) and polychlorinated biphenyls (PCB): main sources, environmental behaviour and risk to man and biota". *Quím. Nova.* 27. 6. (2004): 12-16.
- Suárez, L.M.; Arias, A.L. y Rodríguez, G.J.A. "Fuentes y liberaciones de dioxinas y furanos en Colombia. Línea Base 2002. Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial". Bogotá: Editorial San Martín Obregón & Cía., 2007.
- Tanaka, G.; Kanaji, S.; Hirano, A.; Arima, K.; Shinagawa, A. y Goda, C. "Induction and activation of the aryl hydrocarbon receptor by IL-4 in B cells". *International Immunology.* 17. 6. (2005): 797-805.
- Toumisto, J.; Pekkanen, J.; Kiviranta, H.; Tukiainen, Vartiainen, T.; Viluksela, M. "Dioxin cancer risk-example of hormesis". *Dose Response.* 3. 3. (2006): 332-341.
- United Nations Environment Program (UNEP). "On the reduction and/or elimination of the releases of persistent organic pollutants. 5 ed. IOMIC". Suiza. Disponible en <http://www.chem.unep.ch/pops>. 2003.
- Walker, N.J.; Wyde, M.E.; Fischer, F.; Nyska, A. y Bucher, J.R. "Comparison of chronic toxicity and carcinogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) in two-year bioassays in female Sprague-Dawley rats". Walker, N.J. "La utilización del agente naranja en Vietnam". *Medicina Medioambiental.* 49. (2004): 247-249.
- Wang, S.L.; Ch, Y.C.; Ch, H.R.; Li, C.M.; Li, L.A.; Lin, L.Y.; Pâpke, O. "Body burdens of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls and their relations to estrogen metabolism in pregnant women". *Environ Health Perspect.* 114. 5. (2006): 740-745.
- Wojtowicz, A.; Tomanek, M.; Augustowska, K.; Lucja, Gregoraszczyk, L.E.. "Aromatic hydrocarbon receptor (ahr) in the porcine theca and granulosa cells: effect of TCDD, PCB 126 and PCB 153 on the expression of Ahr". *Endocrine Regulations* 39. (2005):109-118.
- Yoshisawa, K.; Walker, N.J.; Jokinen, M.P. y Brix, A.M. "Gingival carcinogenicity in female harlan Sprague-Dawley rats following two-year oral treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin and dioxin-like compounds". *Toxicological Sciences* 83. 1. (2005): 64-77.
- Zambon, P.; Ricci, P.; Bovo, E.; Casula, A.; Gattolin, M.; Fiore, A.R. y Guzzinatti, S. "Sarcoma risk and dioxin emissions from incinerators and industrial plants: a population-based case-control study (Italy)". *Environ Health.* 6. 19. (2007). Disponible en <http://www.ehjournal.net/content/6/1/1>