

DIOXINAS Y MEDIO AMBIENTE

DIOXINS AND ENVIRONMENT

María Teresa Frejo Moya, Margarita Lobo Alonso, Jimena García Lobo y María Jesús Díaz Plaza

Departamento de Toxicología y Farmacología. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

Con el término genérico *dioxinas* se designa al grupo de las dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD) y de los dibenzofuranos policlorados (PCDF), representantes típicos de los compuestos orgánicos persistentes (COPs). Se obtienen como productos secundarios no deseados de diversos procesos industriales en los que se emplea cloro en alguna de sus etapas.

Las dioxinas han centrado en la última década una parte importante de la investigación médica en salud ambiental debido a su notable toxicidad, ya que son las sustancias químicas peligrosas más potentes creadas por el hombre, afectando al sistema nervioso e inmunitario, estando implicadas en la aparición de distintos tipos de cáncer y provocando la aparición de alteraciones hormonales, clasificándose actualmente como disruptores endocrinos. Por otra parte, su persistencia en el medio ambiente, resistencia a la degradación, bioacumulación y capacidad de transporte atmosférico entre las diversas fases medioambientales hace que sean considerados actualmente como compuestos peligrosos para el ser humano.

PALABRAS CLAVE: dioxinas; salud pública; medio ambiente.

INTRODUCCIÓN

Las dioxinas son compuestos que no han sido sintetizadas por el hombre, no se encuentran en la naturaleza, no se fabrican a propósito, ni tampoco poseen una aplicación práctica. Sin embargo, forman parte del temible grupo de las toxinas, que afectan tanto al medio ambiente como a los seres vivos. Son los compuestos de mayor toxicidad que se conocen, en especial debido a su acción cancerígena y a su capacidad de dañar la información genética de las células. Han sido consideradas como las sustancias más mortíferas y peligrosas para el hombre. Las dioxinas son muy estables, por lo que permanecen en el aire, el agua y el suelo de forma persistente, tolerando todos los procesos de degradación físicos y químicos. Las dioxinas (PCDD/Fs) son representantes típicos de los contaminantes orgánicos persistentes (COP). Se designa con el término genérico *dioxinas* al grupo de las dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDD) y de los dibenzofuranos policlorados (PCDF).

ABSTRACT

With the generic term of dioxin is named the groups of the polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDD) and the polychlorinated dibenzofuran (PCDF), typical representans of the persistent organic compounds (POPs). They are obtained as not desired secondary products from several industrial process in which chlorine is used in some of its phases.

The dioxins have centrated in the last decade an important part if the medical investigations in environmental health do to its notable toxicity, since they are one of the more powerful toxic chemical substances created by mankind, characterized for affecting the nervous and inmunitary system, being implicated into appearance of difference types of cancer and causing the appearance of several endocrine disorders, because of what they have been nowadays classified as endocrine disruptors. On degradation, bioaccumulation and on a large scale atmospheric transport capacity between the several environmental phases, make them to be considerate nowadays as dangerous compounds for human beings.

KEY WORDS: dioxins; public health; environment.

Las dioxinas son subproductos de procesos industriales, pero también pueden producirse en procesos naturales como las erupciones volcánicas y los incendios forestales. Son subproductos no deseados de procesos tales como la fundición, el blanqueo de la pasta de papel con cloro o la fabricación de algunos plaguicidas. En la liberación de dioxinas al medio ambiente, los grandes emisores suelen ser los incineradores de basuras (residuos sólidos y hospitalarios), debido a su combustión incompleta.

RELACIÓN CRONOLÓGICA DE CASOS DE INTOXICACIÓN POR DIOXINAS (Fuente: OMS. Nota descriptiva N° 225. Noviembre de 2007)

- 1976 Italia. En un grave accidente registrado en una fábrica de productos químicos en Seveso se liberaron grandes cantidades de dioxinas. La nube de productos peligrosos, entre los que se encontraba la TCDD, acabó contaminando una zona de 15 km² con 37.000 habitantes. Se ha de-

Correspondencia: María Teresa Frejo Moya · Departamento de Toxicología y Farmacología; Facultad de Veterinaria; Universidad Complutense de Madrid · Av. Puerta de Hierro s/n, 28040 Madrid · tel: 913 94 38 36 · maytef@vet.ucm.es

tectado un ligero incremento de determinados cánceres y efectos en la reproducción^{1,2}.

- 1997 EE UU. Se detectaron pollos, huevos y bagres contaminados con dioxinas debido a la utilización de una arcilla (bentonita) contaminada en la fabricación de piensos.
- 1998 Alemania. Se detectaron altas concentraciones de dioxinas en leche, cuyo origen se encontraba en la pulpa de cítricos importada del Brasil y utilizada como pienso.
- 1999 Bélgica. Se detectaron altas concentraciones de dioxinas en aves de corral y huevos. Posteriormente se detectaron en otros países alimentos de origen animal (aves de corral, huevos, cerdo) contaminados con dioxinas, cuyo origen se encontraba en piensos contaminados por aceite industrial de desecho con PCB que había sido eliminado de forma ilegal.
- 2004 Países Bajos. Se detectó leche con concentraciones elevadas de dioxinas, cuyo origen estaba en una arcilla utilizada en la producción de piensos.
- 2004 También ha habido casos de intoxicación humana intencionada. El más conocido, es el del presidente de Ucrania, Viktor Yushchenko, cuyo rostro quedó desfigurado por el acné clórico.
- 2006 Países Bajos. Se detectaron piensos con concentraciones elevadas de dioxinas, cuyo origen estaba en la grasa contaminada utilizada en la producción de dichos piensos.
- 2007 La Comisión Europea envió a los Estados miembros una advertencia sanitaria relacionada con la presencia de altas concentraciones de dioxinas en un aditivo alimentario –la goma guar– utilizado en pequeñas cantidades como espesante en las carnes, productos lácteos, postres y platos precocinados. La fuente era una goma guar procedente de la India que estaba contaminada con pentaclorofenol, un plaguicida que ya no se utiliza.
- 2008 Irlanda. A principios de diciembre, las autoridades irlandesas informaron de la presencia de dioxinas en carne de cerdo y ordenaron la retirada de todas las partidas de productos porcinos producidos en el país después del 1 de septiembre de tiendas, restaurantes y fábricas.

También se han producido exposiciones ocupacionales en trabajadores de distintas fábricas de herbicidas alcanzando concentraciones elevadas en sangre³.

Debido a todos los problemas que presenta la toxicidad de dioxinas y furanos, es necesario conocer adecuadamente sus vías de distribución en el medio ambiente⁴ y los mecanismos por los cuales puede verse alterada la salud de la población, así como conocer su estructura química, propiedades fisicoquímicas y toxicologías, y mecanismo de acción.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Las dibenzo-p-dioxinas (PCDDs) policloradas y dibenzofuranos (PCDFs) son dos grupos de compuestos aromáticos que tienen una estructura plana y tricíclica. Las PCDDs tienen dos anillos de benceno unidos a través de dos átomos de oxígeno. En los PCDFs los dos anillos de benceno están unidos a través de un único átomo de oxígeno (Figura 1).

En los PCDDs y PCDFs la sustitución de un determinado número de átomos de hidrógeno, en posiciones del 1 al 4 y del 6 al 9, por átomos de cloro conduce a 210 compuestos individuales diferentes o congéneres, 75 de los cuales son PCDDs y 135 PCDFs, de los cuales solo son peligrosos 7, en el caso de las dioxinas, y 10, en el caso de los furanos⁵ (Tabla 1).

El número y la posición de los sustituyentes de cloro determinan el carácter tóxico de cada congénere. Respecto al número de átomos de cloro, los congéneres que tie-

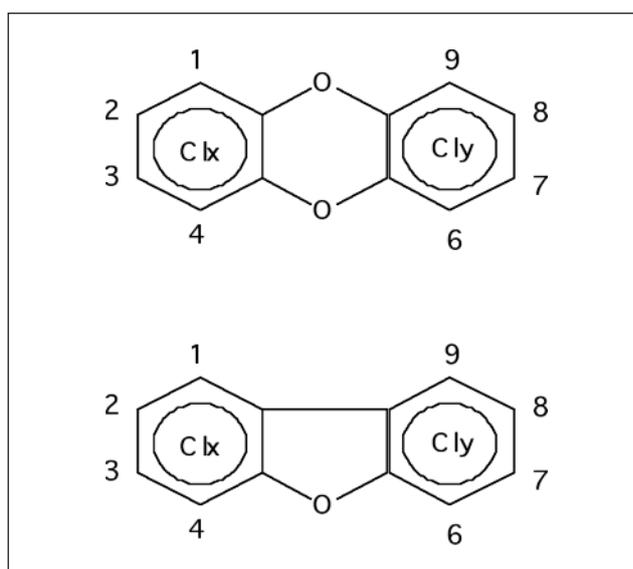


FIGURA 1. Estructuras químicas de PCDDs y PCDFs.

TABLA 1. Relación de sustituyentes de cloro en las moléculas de PCDDs/Fs

Átomos de cloro	Isómeros CDD	Isómeros CDF
1	2	4
2	10	16
3	14	28
4	22	38
5	14	28
6	10	16
7	2	4
8	1	1
9	–	–
10	–	–
Total	75	135
Total tóxicos	7	10

nen de uno a tres átomos de cloro no presentan apenas significación toxicológica frente a los homólogos con un número mayor de átomos de cloro. Por otra parte, en cuanto a las posiciones sustituidas, los homólogos más tóxicos son los que tienen los átomos de cloro al menos en las posiciones 2, 3, 7 y 8, particularmente la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD)^{6,7}.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS

Los PCDD/Fs son compuestos muy estables químicamente y muy liposolubles, presentando una presión de vapor muy baja, motivos por los cuales tienen un alto riesgo de bioacumulación^{8,9}.

Las propiedades fisicoquímicas de las dibenzodioxinas y dibenzofuranos más relevantes para explicar su comportamiento en el medio ambiente se resumen en la tabla 2.

El coeficiente de partición octanol-agua (K_{ow}) es un índice del carácter lipófilo de las sustancias. Para las moléculas de PCDD/Fs, el K_{ow} es de los más elevados entre todos los contaminantes orgánicos. Esta característica explica que las dioxinas, una vez han sido emitidas al medio, se depositen y se adsorban con facilidad en las superficies de partículas de polvo del aire, partículas del suelo, sedimentos, lodos, aceites, así como en el tejido adiposo humano y de animales. Se dice entonces que estos medios actúan como fuentes secundarias o reservorios de estas sustancias. El $\log K_{ow}$ se incrementa con el grado de cloración de la molécula y está entre los valores de 6,8 (2,3,7,8-TCDD) y 8,2 (PCDD)¹⁰.

Estos compuestos apenas son solubles en agua. Entre isómeros, la solubilidad decrece al aumentar el número de átomos de cloro, y va desde menos de 1 pg/L para el PCDD hasta aproximadamente 300 ng/L para la 2,3,7,8-TCDD¹¹. Son muy estables frente al calor, la descomposición térmica de la 2,3,7,8-TCDD, solamente sucede a temperaturas superiores a 750 °C. La volatilidad decrece con el número de átomos de cloro.

La gran estabilidad química de las PCDD/Fs frente a otros compuestos explica que experimenten transporte en el aire hasta largas distancias sin modificar su estructura química. Las reacciones con radicales hidroxilo en el aire y la degradación fotolítica son más relevantes en las especies con menos átomos de cloro, lo que las hace ser más susceptibles a la degradación atmosférica que los compuestos con un mayor número de átomos de cloro¹².

MECANISMO DE ACCIÓN TÓXICA

Se ha demostrado que el TCDD desarrolla sus efectos biológicos a través de un receptor celular denominado

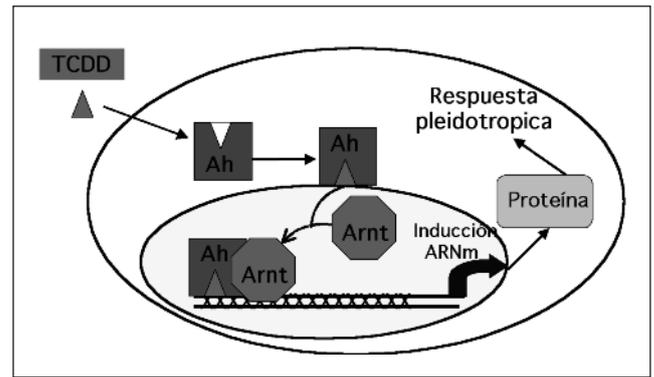


FIGURA 2. Mecanismo de acción de dioxinas.

AhR (receptor hidrocarburo aromático o *aromatic hydrocarbons receptor*).

En su mecanismo de acción^{13,14,15,16} estarían implicados una serie de pasos:

- En primer lugar, se une el TCDD al receptor Ah en el citosol de la célula, siendo el complejo activado transportado al interior del núcleo celular.
- El receptor Ah es un factor de transcripción que funciona asociado con una proteína denominada Arnt (transferasa nuclear del receptor hidrocarburo aromático o *Ah-receptor nuclear translocator protein*), por lo tanto, dicha proteína activará el complejo TCDD-Ah formando el complejo TCDD-Ah-Arnt. El AhR activado también puede modular la señalización del receptor de estrógeno y la estabilidad, lo que confirma los efectos conocidos perturbadores del sistema endocrino de las dioxinas en un nivel molecular¹⁷.
- Una vez formado el complejo, se une al DNA y provoca un aumento en la transcripción de un conjunto de genes con elementos sensibles en sus regiones promotoras. Entre los genes afectados se encuentran algunos de los que codifican la síntesis de enzimas que participan en el metabolismo de xenobióticos tales como las isoformas 1A1 1A2 y 1B1 del citocromo P450, la glutatión-S-transferasa, la aldehído deshidrogenasa y la glucuroniltransferasa (Figura 2).

FACTORES DE EQUIVALENCIA TÓXICA

Dado que la toxicidad de las dioxinas y compuestos análogos estructuralmente se explica a través de una primera etapa en el mecanismo que es la misma para todos ellos, la similitud de los aspectos toxicológicos del conjunto de los productos indicados ha permitido establecer un parámetro para poder definir la toxicidad relativa de cada uno de ellos, basándose en estudios realizados *in vivo* e *in vitro*¹⁸. Se trata del factor de equivalencia tóxica o TEF que utiliza al TCDD como referencia asignándole un valor de 1¹⁹.

Esta conversión está basada en asumir que todos los congéneres muestran similares efectos cualitativos

TABLA 2. Propiedades fisicoquímicas de las dibenzodioxinas y dibenzofuranos

	pdf (°C)	pde (°C)	P _v (Pa)	S (µg/L)	log K _{ow}
PCDD (mono-octa)	89-322	284-510	1,1E-10 - 1,7E-2	7,4E-7-417	4,3-8,2
PCDF (mono-octa)	184-258	375-537	5E-10 - 3,9E-4	1,16E-3 - 14,5	5,4-8,0
2,3,7,8-TCDD	305	-	9,8E-8 - 4,5E-6	7,9E-3 - 0,317	6,8

pero con intensidades diferentes. La distinta actividad se expresa con los TEF, que se aplican solo a aquellas respuestas mediadas por el receptor arilo hidrocarburo (Ah). El criterio usado por la Organización Mundial de la Salud (WHO-OMS) para incluir un compuesto dentro del grupo de las dioxinas y atribuirle un TEF se basa en los siguientes puntos:

- Mostrar una estructura química similar a los PCDD o a los PCDF.
- Unirse al receptor Ah.
- Dar respuestas tóxicas y bioquímicas mediadas a través del receptor Ah.
- Ser persistente y acumularse en la cadena alimentaria²⁰.

Para determinar los TEF en mamíferos, en 1997 WHO-ECEH/IPCS (European Centre for Environment and Health of the World Health Organization / International Programme on Chemical Safety) realizaron una serie de clasificaciones en las cuales los resultados de los estudios sobre toxicidad en los animales, especialmente aquellos que implicaban toxicidad subcrónica, se les otorgó un peso significativamente mayor que los resultados de los estudios bioquímicos realizados *in vitro*.

La mayor parte de los valores de TEF para los diferentes compuestos han sido establecidos, sin embargo, la compleja naturaleza de las mezclas existentes en el medio ambiente, complica notablemente la evaluación de los riesgos ambientales y sanitarios.

Por este motivo, se ha desarrollado otro parámetro que facilita la determinación de los riesgos y el control regulatorio sobre la exposición a estas mezclas. Este parámetro es conocido como *concentración equivalente tóxica* o TEQ, (I-TEQ) que combina los correspondientes valores TEF para cada uno de los congéneres individuales presentes en la mezcla con su concentración en la misma²¹.

Para calcular el valor TEQ de una sustancia, se multiplican los valores TEF de cada congener por su concentración química según la siguiente ecuación:

$$\text{TEQ} = \sum (\text{PCDD}_i \times \text{TEF}_i) + (\text{PCDF}_i \times \text{TEF}_i)$$

Los valores TEF internacionalmente más usados para las dioxinas son los propuestos en 1988 por un grupo de trabajo NATO/CCMS y los revisados en 1997 y propuestos por un grupo de expertos de la WHO. En con-

secuencia, encontraremos los equivalentes tóxicos (TEQ) expresados como:

- I-TEQ (NATO/CCMS)
- WHO-TEQ

Dependiendo del tipo de modelo usado, la conversión del mismo dato en valores TEQ puede ser diferente debido a la discrepancia de los TEF de ciertos congéneres, demostrándose que en alimentos y muestras biológicas, los valores basados en los WHO-TEF son aproximadamente 10-20% mayores que los obtenidos usando I-TEF (NATO/CCMS)²² (Tabla 3).

FORMACIÓN Y FUENTES DE EXPOSICIÓN

Según EPA los niveles de exposición recomendados en los diferentes medios son:

- La EPA ha establecido un límite de 0.00003 microgramos de 2,3,7,8-DDTC por litro de agua potable (0.00003 µg/L).
- La EPA requiere que se le notifique de descargas, derrames o de liberaciones accidentales al medio ambiente de 1 libra o más de 2,3,7,8-DDTC.
- La Administración de Alimentos y Drogas (FDA) recomienda no comer pescados y mariscos con niveles de 2,3,7,8-DDTC mayores que 50 partes por trillón (50 ppt).

Las dioxinas se forman como subproductos no deseados durante una serie de procesos de fabricación de productos químicos y en algunos procesos de combustión²³. El ser humano se encuentra expuesto a las dioxinas a través de diferentes vías:

- Exposición ocupacional y accidental.
- Exposición medioambiental.

EXPOSICIÓN OCUPACIONAL Y ACCIDENTAL

La actividad laboral en la cual se produce de manera espontánea la formación y liberación de dioxinas tales como en los procesos de incineración, producción de biocidas y otros compuestos químicos en los que interviene la industria del cloro, ha dado lugar a un aumento de la exposición de estas sustancias en los trabajadores^{24,25}. Mientras que la exposición accidental o laboral esta limitada generalmente a grupos más o menos pequeños de la población, la exposición medioambiental, debido a las diferentes fuentes de emisión afecta a la mayoría de las personas²⁶.

TABLA 3. Comparación de los factores equivalentes tóxicos (TEFs) más comunes para PCDDs, PCDFs y PCBs usados antes de 1998, y los recomendados más recientemente

	1988 NATO TEF	1998 WHO TEF	2005 WHO TEF
PCDD			
2378-TCDD	1,0	1,0	1,0
12378-PeCDD	0,5	1,0	1,0
123478-HxCDD	0,1	0,1	0,1
123678-HxCDD	0,1	0,1	0,1
123789-HxCDD	0,1	0,1	0,1
1234678-HpCDD	0,01	0,01	0,01
OCDD	0,001	0,0001	0,003
PCDF			
2378-TCDF	0,1	0,1	0,1
12378-PeCDF	0,05	0,05	0,03
23478-PeCDF	0,5	0,5	0,3
123478-HxCDF	0,1	0,1	0,1
123678-HxCDF	0,1	0,1	0,1
123789-HxCDF	0,1	0,1	0,1
234678-HxCDF	0,1	0,1	0,1
1234678-HpCDF	0,01	0,01	0,01
1234789-HpCDF	0,01	0,01	0,01
OCDF	0,001	0,0001	0,0003

EXPOSICIÓN MEDIOAMBIENTAL

Las dioxinas entran en contacto con el medio ambiente a través de alguna de sus fuentes, primarias o secundarias, entrando en la atmósfera en forma de vapores, aerosoles o partículas sólidas, recorriendo de esta forma grandes distancias. Apenas se fotodegradan en la atmósfera y su degradación está en relación inversa con el número de cloros de su molécula²⁷.

Son insolubles en el agua y pueden quedar fijados en los sedimentos durante años. En el agua se acumulan en la cadena trófica en peces y mamíferos marinos hasta 200.000 veces dependiendo del producto, produciendo un fenómeno llamado biomagnificación. La biodegradación por bacterias aerobias es insignificante.

En el suelo se adsorben fuertemente, pudiendo pasar a la atmósfera por volatilización de las partículas sólidas. A través de los herbicidas sobre todo los clorofenoxi, entra en contacto con las plantas y el suelo y son ingeridos de forma directa por los herbívoros entrando de esta forma en la cadena alimentaria. No pueden pasar como lixiviados a las capas inferiores y se acumulan en la cadena trófica terrestre, pudiéndose repetir el ciclo aire-agua-suelo durante décadas.

La exposición medioambiental en el ser humano tiene lugar por diferentes vías²⁶:

1. A través del consumo de alimentos.
2. A través de fuentes de origen industrial.
3. A través de contaminantes del suelo.

Niveles de exposición alimentaria

La mayor exposición para el ser humano proviene de los alimentos tanto de origen vegetal como animal, especialmente carne, huevos, pescado y productos lácteos²⁸. La leche y los productos lácteos representan 1/3 del total de los PCDD/Fs ingeridos en los alimentos. La grasa de la carne, aves y peces contribuye en gran medida a la presencia de PCDD en la dieta que representa 1/3 del total ingerido. El tercio final proviene de varios tipos de aceites y grasas añadidos a los alimentos precocinados^{29,30}.

La Unión Europea, en el año 2000 ha considerado que para asegurar la salud de los consumidores, la ingesta diaria admisible tiene que estar en torno a 1 pg/kg/día. Hoy en día la EPA (Environmental Protection Agency) recomienda unas dosis muy por debajo, del orden de 6 fentogramos/kg/día, ya que estima que las dosis recomendadas por la OMS pueden no proteger debidamente a la salud pública³¹.

Niveles de exposición de origen industrial

1. Fuentes térmicas

En el ámbito industrial son producidos como elementos de desecho a partir de diversos procesos químicos y de combustión.

La incineración de residuos municipales fue, con anterioridad a los años noventa, una de las principales fuentes de emisión de dioxinas, pero dada la exigencia legal de limitar su emisión y la adopción de medidas tecnológicas, hoy en día su emisión se ha reducido fuertemente (Tabla 4).

TABLA 4. Emisión de dioxinas en los incineradores de residuos municipales en poblaciones españolas durante el año 1999

Incineradora	t/any	106 m ³ /any	m ³ /t RM	Emisió	Emisió	Factor emisió
				ng/m ³	mg/any	mg/t
Mallorca	273.902	1.280	4.673	0,003-0,007	3,84-8,96	0,014-0,032
Madrid	217.772	1.300	5.971	0,05-0,1	65-130	0,29-0,6
Tarragona	121.294	652,5	5.379	0,002-0,004	1,3-2,6	0,01-0,02
Girona	31.000	200	6.452	0,03-0,7	6-140	0,1-4,5
Mataró	137.378	720	5.241	1,08	777	5,65
Montcada	50.053	280	5.594	0,1	28	0,56
San Adrià	273.311	1.040	3.805	0,1	104	0,38
Melilla	35.339	200	5.659	0,1	20	0,56

Fuente: CIEMAT, CSIC

Las emisiones de dioxinas en los incineradores españoles han disminuido en un factor de 17 entre el año 1997 y 1999. Como resultado de investigaciones recientes se concluye que la formación de dioxinas está relacionada con las regiones de bajas temperaturas en el incinerador, y es una función compleja de la composición del desecho, la tecnología de combustión y de las condiciones durante la limpieza y enfriamiento de los gases de salida. Si los gases y las partículas tienen un tiempo de residencia prolongado en los productos, expuestos a temperaturas entre 200 y 500 °C, es muy probable la formación de una importante cantidad de dioxinas. La formación ocurre en la superficie de las partículas de cenizas en suspensión, tanto a partir de precursores (por ejemplo clorofenoles) como según la síntesis de Novo³² que involucra carbón no quemado, cloro, oxígeno y CuCl₂ como catalizador. La instalación de las modernas tecnologías de limpieza para cumplir con el nivel máximo de emisión de PCDD / Fs, establecido por la Directiva Europea de 0,1 ng EQT-I/Nm³ ha minimizado considerablemente el impacto medioambiental de los incineradores^{33,34}.

En procesos metalúrgicos como la producción de acero a alta temperatura, recuperación de metales en altos hornos, combustión de carbón, madera, productos petrolíferos y neumáticos usados. La quema de envases de PVC, plásticos y de recipientes contaminados con productos químicos, son una fuente potencial también de formación de dioxinas³⁵.

2. Fuentes industriales de tipo químico

Producción de papel

Los procedimientos de blanqueado de papel mediante el empleo de cloro pueden conducir a la formación de dioxinas a partir de los derivados polifenólicos presentes de forma natural en la pulpa de la madera empleada en la producción de pasta de papel.

El blanqueo del papel y los textiles puede ser realizado sin el empleo de cloro. Hacen falta de 30 a 80 kg de cloro para fabricar una tonelada de pasta kraft. Un 10% del cloro empleado en el blanqueo termina reaccionan-

do con las moléculas orgánicas de la madera, formando organoclorados, para pasar a los vertidos de la fábrica. Las fábricas españolas emiten de 3 a 8 kg de AOX (Halógenos Orgánicos Absorbibles) por cada tonelada blanqueada. Los AOX miden la cantidad de los organoclorados presentes en los vertidos finales, pero no su peligrosidad; en el proceso de blanqueo se llegan a formar hasta 1.000 compuestos organoclorados, aunque solo han podido ser identificados unos 300³⁶.

Industria química

Los procesos industriales que generan dioxinas y furanos son:

1. Procesos de fabricación de clorofenoles y sus derivados.
2. Fabricación de clorobenzenos y sus derivados.
3. Síntesis de compuestos clorados alifáticos.
4. Procesos que incluyen compuestos intermedios clorados.
5. Procesos inorgánicos cloroquímicos.
6. Procesos que emplean catalizadores y disolventes clorados.

El 96% de todos los plaguicidas orgánicos químicos contienen cloro o se han fabricado utilizando compuestos intermedios clorados. En consecuencia se esperaría que las dioxinas se formasen como subproductos del proceso de fabricación de prácticamente todos los plaguicidas sintéticos, incluyendo clorofenoles, lindano, etc. Las dioxinas y furanos se pueden producir en la síntesis de los herbicidas clorofenoxi. Los herbicidas clorofenoxi han recibido gran atención porque si la temperatura no es rígidamente controlada en los procesos de producción se forma como subproducto la 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxina o TCDD, habiéndose detectado cantidades de hasta 30 ppm de dioxinas como contaminantes del 2, 3, 5-T.

Niveles de exposición terrestre

3. Contaminantes del suelo

Las características de alta lipofilidad, baja solubilidad, baja volatilidad y elevada capacidad de ser adsorbidos

sobre partículas y superficies, han contribuido a que, durante un periodo de varias décadas, las PCDD/Fs se hayan ido acumulando en los suelos. La mayor parte proceden de la atmósfera a través de los fenómenos de deposición seca y húmeda. La concentración en los suelos es una variable importante para la estimación de la asimilación de estos contaminantes en las plantas y los tejidos animales. La lixiviación, la volatilización y el arrastre por agua son procesos físicos de pérdida de PCDD/Fs desde el suelo^{37,38}.

Diversos estudios acerca de la contaminación de vegetales por PCDD/Fs han concluido que existen tres flujos básicos de entrada:

1. Deposición seca y húmeda sobre tejidos de plantas.
2. Transferencia aire-planta de la fase gaseosa.
3. Asimilación por la raíz.

El valor de la deposición seca depende de las concentraciones totales de PCDD/Fs en el aire y el valor de la deposición húmeda depende básicamente de las cantidades de precipitación anual. Asimismo, la transferencia aire-planta es función de las concentraciones totales de PCDD/Fs en el aire y de los factores de transferencia aire-planta. Varios estudios han indicado que este proceso es la ruta dominante de entrada de PCDD/Fs en las plantas³⁹.

Otra fuente de contaminación de los suelos es la quema de rastrojos al aire libre. La combustión al aire libre de residuos del sector agrícola tales como restos de cosechas, rastrojos, madera, hojas, plásticos y otros residuos. Estos fuegos pueden conducir a la liberación de PCDD/Fs al medio ambiente.

TOXICOCINÉTICA

ESTUDIOS DE ABSORCIÓN, DISTRIBUCIÓN Y ELIMINACIÓN

Los estudios de toxicocinética en animales de experimentación han revelado que se absorbe un 95% por vía pulmonar, 90% por vía oral y 40% por vía dérmica. Una vez absorbidas las dioxinas son rápidamente distribuidas a los órganos, en especial, al hígado y al tejido adiposo, dependiendo la vida media de eliminación de la especie, oscilando por ejemplo en ratas entre 17 y 31 días y en el hombre 7 años. La excreción se realiza por heces y orina. Debido a su alta liposolubilidad son excretados también por leche.

La principal vía de toxicidad del TCDD es la vía oral, sobre todo a través de los alimentos (Tabla 5). Se ha visto que la absorción dérmica es escasa y muy lenta, por lo que se considera que el simple contacto físico no es suficiente para que sean absorbidas por la piel intacta. Por el contrario, si parece existir un grado elevado de absorción por vía inhalatoria, lo que indica la posi-

TABLA 5. Concentraciones medias de PCDDs en alimentos expresadas como equivalentes tóxicos

Zonas	Alimento	PCDDs (pg/g alimento)
Europa	Leche	0,07
	Huevos	0,16
	Pescado	0,47
	Carne	0,08
Norteamérica	Leche	0,10
	Huevos	0,17
	Pescado	0,56
	Carne	0,13
Japón	Leche	0,06
	Huevos	0,07
	Pescado	0,37
	Carne	0,09

Fuente: WHO. Safety evaluation of certain food additives and contaminants; 2002.

bilidad de absorción a partir de partículas aéreas procedentes de incineradoras de residuos sólidos.

Una vez en la sangre se unen a las lipoproteínas y desde allí se transportan y depositan en los tejidos grasos, hígado y leche materna. Las concentraciones de dioxina en tejido graso humano son de 3-10 ng/kg de TCDD aumentando con los átomos de cloro⁴⁰. Las dioxinas encontradas en la leche materna son del mismo tipo y están a igual concentración que los tejidos grasos⁴¹. La concentración media de dioxinas en leche de mujeres en los países industrializados es alta estando comprendida según la WHO entre 5-35 pg WHO-TEQ/kg de grasa.

La difusión transplacentaria de estas sustancias está perfectamente establecida, exponiendo al feto en desarrollo a los efectos biológicos de las mismas. Estos efectos podrían verse complementados por la lactancia materna que como ya hemos descrito incorpora en la grasa láctea cantidades significativas de dioxinas^{42,43}.

EFFECTOS TÓXICOS

El cuadro clínico que se presenta en el hombre se caracteriza por:

1. Efectos dermatológicos

El cloroacné es la lesión más característica de la toxicidad del TCDD e histológicamente resulta de la desaparición de las glándulas sebáceas y su conversión a quistes queratinosos por metaplasia escamosa. La erupción de espinillas va acompañada de pequeños quistes amarillo pálido. Las lesiones más típicas implican la cara y a veces cuello. Las manos, las piernas y los pies son raramente afectados. El cloroacné aparece a las 1-3 semanas post-exposición aunque puede retrasarse a varios meses. La resolución requiere de 1-2 años y un 20% de los casos persisten. Aunque el cloroacné es el indicador más específico de la exposición de TCDD, también otros compuestos químicos tales como

TABLA 6. Niveles de dioxinas establecidas en materias primas para la alimentación animal

Sustancia	Materias primas para la alimentación animal	Contenido máximo en mg/kg en materias primas referido a una humedad del 12%
Dioxina (suma de policloro-dibenzo-p-dioxina (PCDD) y policloro-dibenzofuranos expresada en equivalentes tóxicos de la OMS (EQT-OMS) utilizando los factores de equivalencia tóxica de la misma organización	Materias de origen vegetal incluidos aceites y subproductos	0,5 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Minerales	0,5 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Grasa animal	1 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Otros productos de animales terrestres, incluidos productos lácteos y ovoproductos	0,5 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Aceite de pescado	5 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Pescados	1 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Piensos compuestos	0,5 ng EQT PCDD/F OMS/kg
	Piensos para peces y animales de compañía	1,75 ng EQT PCDD/F OMS/kg

Fuente: BOE nº 138, de 10 de junio de 2006.

los cloronaftalenos, bromonaftalenos, policlorados bifenilos, dibenzofuranos, pentaclorofenol y otros causan igualmente cloroacne⁴⁴.

2. Efectos metabólicos

Se produce inducción de enzimas hepáticas y hepatomegalia. Se ha observado una elevación transitoria de los enzimas hepáticos durante el periodo agudo de la exposición⁴⁵. También se ha observado una alteración en el metabolismo de las porfirinas. El TCDD es el estimulante químico conocido más potente de la enzima aminolevulinico ácido sintetasa, enzima limitante de la síntesis de porfirina y del grupo hemo, lo cual provoca una alteración del metabolismo de las porfirinas dando lugar además de la aparición de discrasias sanguíneas a alteraciones cutáneas tales como porfiria cutánea, fotosensibilidad, pigmentación de la piel y formación de vesículas en la misma⁴⁶.

3. Efectos neuromusculares y sobre el SNC

Caracterizados por fatiga, defectos en la visión, mialgias y parestesias. En el ser humano se producen alteraciones psicológicas fundamentalmente en forma de ansiedad y agresividad⁴⁷.

4. Efectos vasculares

Las dioxinas son iniciadores de procesos aterogénicos relacionados con la capacidad del receptor Ah de modificar la expresión genética de factores de transcripción de las células musculares lisas vasculares. También se ha descrito que las dioxinas aumenta la incidencia de padecer diabetes en las poblaciones expuestas⁴⁸.

5. Efectos teratógenos

El TCDD es un compuesto teratógeno, que ha sido estudiado sobre todo en la población vietnamita y en los soldados que combatieron en dicha guerra, produciendo alteraciones perinatales en el feto tales como

atrofia del timo y del bazo, disminución del crecimiento fetal y produciendo abortos y otra serie de alteraciones⁴⁹.

6. Efectos sobre el sistema inmune

Las dioxinas pueden interferir la maduración de las células B, alterando la producción de anticuerpos humorales y la diferenciación de células T, produciendo también una atrofia tímica y esplénica e involución linfoida. Estos efectos se dan sobre todo en niños ya que atraviesa la barrera placentaria y se excreta en leche. Se han realizado estudios en niños de Times Beach, Missouri, expuestos a TCDD por la contaminación de aceites que se utilizaban en las carreteras para no levantar polvo, y en niños del pueblo de los inuit del Quebec ártico, en los que existe un alto nivel de TCDD debido a su alimentación rica en mamíferos marinos y peces, que revelaron cambios importantes en la cantidad de varios tipos de células del sistema inmune entre ellas los linfocitos^{50,51}.

7. Efectos carcinógenos

Se han realizado numerosos estudios para determinar la carcinogenicidad del TCDD, demostrándose que hay un incremento del riesgo de padecer diversos tipos de cáncer en animales de experimentación, por ejemplo carcinoma hepático, y en trabajadores expuestos a altos niveles de dioxinas se ha demostrado que existe un incremento del riesgo de padecer diversos tipos de cáncer entre los que destacan cáncer de pulmón, gastrointestinal, sarcoma de tejidos blandos y linfoma de no-Hodgkin. Por todo ello en 1997, la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) ha clasificado al TCDD dentro del grupo 1, es decir, como sustancia carcinógena. El resto de los policlorados dibenzo-p-dioxinas y los furanos se clasifican dentro del grupo 3, es decir que no existen suficientes evidencias en el ser humano para clasificarlos como carcinógenos^{52,53}.

8. Efectos endocrinos

Se ha demostrado que las dioxinas son disruptores endocrinos que alteran la capacidad de concebir y tener éxito en la fecundación afectando tanto al hombre como a la mujer. En el hombre los efectos de la exposición a dioxinas incluyen deterioro en el desarrollo del sistema urogenital reducción del recuento espermático y reducción de los niveles de testosterona^{54,55}. Los efectos de las dioxinas, sobre todo el TCDD sobre el sistema reproductor masculino se deben en parte a la disminución de la biosíntesis de testosterona⁵⁶ mediada a través de la inhibición del citocromo P450⁵⁷ demostrándose también que la exposición a dosis únicas de TCDD producen una disminución en las células de Leyding⁵⁸. Algunos autores han demostrado que los efectos de la exposición a TCDD sobre todo, son debidos a un incremento de las especies reactivas de oxígeno (ROS) produciéndose un aumento de radicales libres aunque se desconoce si los efectos son debidos a alteraciones en el epidídimo o a cambios en los niveles de hormonas esteroides^{59,60}.

DIAGNÓSTICO

Los métodos de análisis utilizados para determinar niveles de dioxina tanto en muestras biológicas como en alimentos, deben estar validados por la UE o por organismos gubernamentales, debiendo caracterizarse por su alta sensibilidad, bajo límite de detección, alta especificidad y precisión. Los métodos de cribado podrán incluir métodos de bioensayos y métodos de GC/MS. Los métodos de confirmación serán métodos de cromatografía de gases de alta resolución/espectrometría de masas de alta resolución (HRGC/HRMS)⁶¹. Otra de las técnicas para analizar dioxinas en muestras biológicas es la utilización de cromatografía de inmunoafinidad. Las columnas utilizan anticuerpos anti-dioxinas mostrando una gran selectividad en su unión frente a muestras de suero y leche.

ESTRATEGIA PARA DISMINUIR LA PRESENCIA DE DIOXINAS EN EL MEDIO AMBIENTE

El Convenio de Estocolmo entró en vigor el 17 de mayo de 2004; con el fin de eliminar 12 productos químicos industriales peligrosos. En este convenio 150 países han aceptado los términos que califican a las dioxinas como Contaminantes Orgánicos Persistentes. Se determinan cuales son las mejores técnicas disponibles y las adecuadas prácticas ambientales, en el control de las dioxinas y otros COP producidos no intencionadamente.

En las últimas dos décadas, la Comisión Europea ha propuesto medidas legislativas, Bruselas⁶², destinadas a disminuir directa o indirectamente la emisión de

estos componentes al medio ambiente, con el fin de reducir la exposición humana a estas sustancias y proteger la salud y el medio ambiente. Los datos más recientes sobre exposiciones muestran que las medidas aplicadas para controlar la emisión de dioxinas han dado lugar a una disminución sustancial de la ingesta de estos compuestos⁶³.

UTILIZACIÓN DE MÉTODOS FÍSICOQUÍMICOS PARA REDUCIR LA EXPOSICIÓN A DIOXINAS EN DIVERSOS PROCESOS

1) La incineración, 2) la producción de pasta de papel, 3) el uso y producción de PVC, 4) el uso y producción de químicos aromáticos clorados. Como acciones secundarias deben eliminarse otros usos del cloro: en disolventes, plaguicidas, en metalurgia y en los procesos inorgánicos, 5) Recuperación de suelos contaminados.

1. Dentro de las nuevas técnicas se incluye controles de las emisiones de dioxinas de los incineradores. Aunque todos los incineradores producen dioxinas, el problema es más grave cuando se quema PVC. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda evitar el PVC, para reducir el problema. La única forma de eliminar por completo el problema de la emisión de dioxinas a partir de la incineración de residuos hospitalarios es por medio del uso de Técnicas Especiales, como la desinfección química, el autoclave, así como programas de separación y reducción de plásticos (PVC). La destrucción de estos contaminantes y también la de sus precursores se logra cuando la combustión es correcta y se mantienen la temperatura de postcombustión por encima de 850°C durante más de 2 segundos con una concentración de oxígeno superior al 6%. La síntesis de estas dioxinas ex novo se produce en un intervalo de temperatura comprendido entre 200 °C y 400 °C, cuando existe una fuente de carbono y partículas con contenido metálico, que actúan como catalizadores. Es fundamental, para minimizar la formación ex novo una combustión correcta y un descenso brusco de la temperatura de 400 °C a 200 °C para que el tiempo durante el cual los gases se encuentran dentro de este intervalo sea lo más pequeño posible. A pesar de estas medidas debe esperarse su formación en cantidades, aunque muy pequeñas, suficientemente elevadas para que su valor sea superior a 0,1 ng/Nm³, límite para estos contaminantes.
2. Entre las alternativas propuestas y desarrolladas al blanqueo con cloro está la deslignificación con oxígeno, el empleo del agua oxigenada o de enzimas naturales y biodegradables. También se ha comprobado que el uso de dióxido de cloro en lugar de cloro gas disminuyen las emisiones de dioxinas aunque no las eliminan totalmente.
3. La combustión del PVC puede originar compuestos de las familias de las dioxinas y de los furanos. La

acidez de los gases y humos generados al incinerar PVC se neutraliza al hacer pasar estos gases por una ducha de disolución de hidróxido de calcio.

4. Disolventes clorados. Se debe eliminar progresivamente la producción y empleo de todos los disolventes clorados, desarrollando alternativas a los compuestos químicos clorados como productos intermedios. Se han desarrollado alternativas libres de cloro a los productos intermedios clorohidrina y fosgeno⁶⁴. Con respecto a los plaguicidas clorados, se debería iniciar un programa con plazos para su eliminación. Se eliminan progresivamente el uso del cloro en procesos metalúrgicos de alta temperatura.
5. Las dioxinas, PCDD/Fs se unen firmemente al suelo, lo que reduce gravemente la eficacia de los procedimientos de tratamiento con medios acuosos y deja pocas alternativas realistas, además de las técnicas tradicionales de contención (rellenos sanitarios, solidificación/estabilización, y en la vitrificación *in situ*)⁶⁵.

UTILIZACIÓN DE MÉTODOS MICROBIOLÓGICOS PARA REDUCIR LA EXPOSICIÓN A DIOXINAS

La degradación aeróbica microbiana de PCDD/F para congéneres clorados, deshalogenación reductora anaeróbica, puede constituir una estrategia de potencial rehabilitación de compuestos policlorados en suelos y sedimentos. Hay varios mecanismos responsables de la biodegradación microbiana de las dioxinas, como la degradación oxidativa producida por las dioxigenasas que se encuentran en bacterias aeróbicas, bacterias citocromo P450 y hongos-450, enzimas fúngicas lignolíticas, decloración reductiva por bacterias anaerobias, ruptura del anillo éter por los hongos que contienen enzimas etherase. Muchos intentos se han hecho para biorremediar las emisiones de PCDD / F usando este conocimiento básico de la degradación microbiana de la dioxina^{66,67}. Las dioxinas cloradas pueden ser degradadas por bacterias aerobias de los géneros de *Sphingomonas*, *Pseudomonas* y *Burkholderia*.

Las dioxinas con más átomos de cloro pueden sufrir una decloración reductora en sedimentos anaeróbicos. Las bacterias del género *Dehalococcoides* están implicadas en las reacciones de decloración.

La única evidencia de la degradación de las dioxinas cloradas por hongos se limita a la madera, o la basura de degradación de podredumbre blanca hongos, basidiomicetos ligninolíticos.

CONCLUSIÓN

Las dioxinas y los PCB provocan efectos graves y extensos en el medio ambiente y la salud. A pesar de la le-

gislación en vigor (Tabla 6) y los progresos ya alcanzados en la reducción de emisiones y de la exposición humana, subsisten todavía muchas deficiencias.

Los Estados miembros deben tomar medidas estrictas en relación con la contaminación medioambiental por estos compuestos clorados, reduciendo y controlando su producción.

Evitando su eliminación al medio ambiente y la ingesta a través de los alimentos se podrán evitar los graves efectos tóxicos ocasionados por estos compuestos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bertazzi P, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, et al. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001; 153:1031-44.
2. Bertazzi P, Di Domenico A. Health consequences of the Seveso, Italy accident. 2003. In: *Dioxins and Health* (Schechter A, Gasiewicz TA, eds) New York: John Wiley & Sons, 827-53.
3. Lynge E. A follow-up study of cancer incidence among workers in manufacture of phenoxy herbicides in Denmark. *Br J Cancer* 1985; 52(2):259-70.
4. Weber R, Gaus C, M Tysklind, Johnston P, Forter M, Hollert H, Heinisch E, Holoubek I, Lloyd-Smith M, Masunaga S, Moccarelli P, Santillo D, Seike N, Symons R, Torres JPM, Verta M, Varbelow G, Vijgen J, Watson A, Costner P, Woelz J, Wycisk P. Dioxin-and POP-contaminated sites—contemporary and future relevance and challenges: overview on background, aims and scope of the series. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2008; 15:363-93.
5. Samara F, Wyrzykowska B, Tabor D, Touati D, Gullett BK. Toxicity comparison of chlorinated and brominated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in industrial source samples by HRGC/HRMS and enzyme immunoassay. *Environ Int.* 2010; 36(3):247-53.
6. Brown RS, Pettit K, Jones P W. A GC/GC-MS study of 2,3,7, 8-TCDD using a DB-225 column and selected decomposition monitoring as a quantitative tool. *Chemosphere* 1989; 19(1-6):171-6.
7. Lin F, Imagawa T, Takeuchi M, Sadakata M, Weber R. Formation Rates of Polychlorinated Dibenzofurans and Dibenz-p-dioxins from polycyclic Aromatic Hydrocarbons, Activated Carbon and Phenol. *Chemosphere* 1999; 39:2749-56.
8. Shiu WY, Ma KC, Mackay D, Seiber JN, Wauchope RD. Solubilities of pesticide chemicals in water. Part I: Environmental physical chemistry. *Rev Environ Contam Toxicol* 1990; 116:1-13.
9. Shiu WY, Ma KC, Mackay D, Seiber JN, Wauchope RD. Solubilities of pesticide chemicals in water. Part II: Data compilation. *Rev Environ Contam Toxicol* 1990; 116:15-187.
10. Hawker DW, Connell DW. Relationships between partition coefficient, uptake rate constant, clearance rate constant and time to equilibrium for bioaccumulation. *Chemosphere* 1985; 14/9:1205-19.
11. Gobas FA, Lahittete JM, Garafalo G, Shiu WY, Mackay D. A novel method for measuring membrana-water parti-

- tion coefficients of hydrophobic organic chemicals: comparison with 1-octanol:water partitioning. *J Pharm Sci* 1988; 77(3):265-272.
12. Lee RGM, Green NJI, Lohmann R, Jones KC. Seasonal, anthropogenic, air mass, and meteorological influences on the atmospheric concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/Fs): evidence for the importance of diffuse combustion sources. *Environ. Sci. Technol.* 1999; 33: 2864-71.
 13. Schecter A, Birnbaum L, Ryan JJ, Constable JD. Dioxins: an overview. *Environ Res.* 2006; 101(3):419-28.
 14. Mandal PK. Dioxin: A review of its environmental effects and its aryl hydrocarbon receptor biology. *J Comp Physiol* 2005; 175 (4):221-23.
 15. Nebert DW, Roe AL, Dieter MZ, Solis WA, Yang Y, Dalton TP. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and (Ah) gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000; 59:65-85.
 16. Furness SGB, Lees MJ, Whitelaw ML. The dioxin (aryl hydrocarbon) receptor as a model for adaptive responses of bHLH/PAS transcription factors. *FEBS Lett* 2007; 581:3616-25.
 17. Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, Fujii-Kuriyama Y, Kato S. Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 2007; 446(7135):562-6.
 18. Van den Berg M, Birnbaum L, Bosveld AT, Brunstrom B et al. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1998; 106(12):775-92.
 19. Ahlborg UG, Becking GC, Birnbaum LS, Brouwer A et al. Toxic equivalency factors for dioxin-like PCBs. *Chemosphere* 1994; 28:1049-67.
 20. Van Leeuwen FXR, Feeley M, Schrenk D, Larse JC. Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere* 2000; 40:1095-101.
 21. Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito H, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N, Peterson RE. The 2005 World Health Organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci.* 2006; 93(2):223-41.
 22. NATO/CCMS. International Toxicity Equivalency Factors (I-TEF) Method of risk assessment for complex mixture of dioxins and related compounds; Report 176; Brussels, Belgium: North Atlantic Treaty Organization, 1988.
 23. Fiedler H. National PCDD/PCDF release inventories under the Stockholm Convention on Persistent Organic Pollutants. *Chemosphere* 2007; 67:S96-S108.
 24. Kumagai S, Koda, S. Polychlorinated dibenzo-p-dioxin and dibenzofuran concentrations in serum samples of workers at an infections waste incineration plant in Japan. *J Occup Environ Hyg* 2005; 2 (2):120-5.
 25. Ryan JJ, Schecter A. Exposure of Russian phenoxy herbicide producers to dioxins. *J Occup Environ Med* 2000; 42 (9):861-70.
 26. Fürst P. Contribution of different pathways to human exposure to PCDDs/PCDFs. *Organohalogen Compounds* 1993; 13:1-8.
 27. Nakano T, Tsuji, Okuno T. Distribution of PCDDs, PCDFs and PCBs in the atmosphere. *Atmos. Environ.* 1990, 24A(&):1361-8.
 28. Liem AK, Fürst P, Rappe C. Exposure of populations to dioxins and related compounds. *Food Addit Contam.* 2000 Apr; 17(4):241-59.
 29. Martí M, Ortiz X, Gasser M, Martí R, Montaña MJ, Díaz-Ferrero J. Persistent organic pollutants (PCDD/Fs, dioxin-like PCBs, marker PCBs, and PBDEs) in health supplements on the Spanish market. *Chemosphere* 2010; 78(10):1256-62.
 30. Coenraads PJ, Olie K, Tang NJ. Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causing chloracne. *Br J Dermatol* 1999; 141(4):694-7.
 31. Mukerjee D. Health impact of polychlorinated devenís-p-dioxins: a critical review. *J Air Waste Manag Assoc* 1998; 48 (2):157-65.
 32. De Novo. Síntesis mechanism of polychlorinated dibenzofurans from polycyclic aromatic hydrocarbons and the characteristic isomers of polychlorinated naphthalenes. *Environm. Sci. Technol* 1993; 33:1038.
 33. Glorennec P, Zmirou D, Bard D. Public health benefits of compliance with current E.U. emissions standards for municipal waste incinerators: a health risk assessment with the CalTox multimedia exposure model. *Environ Int.* 2005; 31(5):693-701.
 34. Tuppurainen K, Asikainen A, Ruokojarvi P, Ruuskanen J. Perspectivas on the formation of polychlorinated Dibenzo-p-dioxins and Dibenzofurans during municipal Solid waste (MSW) Incineration and other Combustion Processes. *Acc. Chem.Res* 2003; 36:652-8.
 35. Font R, Gálvez A, Moltó J, Fullana A, Aracil I. Formation of polychlorinated compounds in the combustion of PVC with iron nanoparticles. *Chemosphere* 2010; 78(2):152-9.
 36. U.S.EPA. Estimating Exposure to Dioxin-like Compounds; EPA/600/P-00/001Bb-c (draft); National Center for Environmental Assessment: Washington, DC, Sept 2000.
 37. Wild SR, Harrad SJ, Jones KC. The influence of sewage sludge applications to agricultural land on human exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) and furans (PCDFs). *Environmental Pollution* 1994; 83:357-69.
 38. McLachlan MSA. A simple model to predict accumulation of PCDD/Fs in an agricultural food chain. *Chemosphere* 1997; 34:1263-126.
 39. Stephens RD, Petreas MX, Hayward DG. Biotransfer and bioaccumulation of dioxins and furans from soil: chickens as a model for foraging animals. *Sci. Total Environ* 1995; 175: 253-73.
 40. Jensen AA. Polychlorobiphenyls (PCBs), polychlorodibenzo-p-dioxins (PCDDs) and polychlorodibenzofurans (PCDFs) in human milk, blood and adipose tissue. *Science Total Environ* 1987; 64 (3): 259-93.
 41. Dewailly E, Ayotte P, Lalibete C. Polychlorinated biphenyl (PCB) and dichlorodiphenyl dichloroethylrne (DDE) concentrations in breast milk of women in Quebec. *American Journal of Public Health* 1996; 86:1241.
 42. Kreuzer PE, Csanady GA, Baur C, Kessler W, Papke O, Greim H, Filser JG. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and congeners in infants . A toxicokinetic model of human lifetime body burden by TCDD with special emphasis on its uptake by nutrition. *Arch Toxicol* 1997; 71 (6):383-400.
 43. Egeland GM, Sweeney MH, Fingerhut MA, Willie KK, Schnorr TM, Halperin WE. Total serum testosterone and gonadotrophins in workers exposed to dioxin. *Amer. J. Epidemiol* 1994; 139:272-81.
 44. Thonke F, Jung D, Besser R, Roder R, Konietzko J, Hopf HC. Increased risk of sensory neuropathy in workers with chloracne after exposure to 2,3,7,8-polychlorinated

- dioxins and furans. *Acta Neurol Scand* 1999; Jul 100(1):1-5.
45. Baumaann JW, Goldsworthy TL, Dunn CS, Fox TR. Inhibitory effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on induced hepatocyte proliferation. *Cell Prolif* 1995; 28:437-51.
 46. Glodstein JA, Linko P, Bergman H. Induction of porphyria in rat by chronic versus acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem Pharmacol* 1982; 31:1607-13.
 47. Kim SY, Yang JH. Neurotoxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in cerebellar granule cells. *Exp Mol Med* 2005; Feb 28; 37(1):58-64
 48. Fierens S, Mairesse H, Heilier JF, de Burbure C, Focant JF, Eppe G, De Pauw E, Bernard A. Dioxin/ polychlorinated biphenyl body burden, diabetes and endometriosis: findings in a population-based study in Belgium. *Biomarkers* 2003 Nov-dec; 8(6): 529-34.
 49. Ohsako S, Miyabara Y, Sakaue M, Ishimura R, Kakeyama M, Izumi H, Yonemoto J, Tohyama C. Developmental stage-specific effects of perinatal 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin exposure on reproductive organs of male rat offspring. *Toxicol. Sci* 2002; 66:283-92.
 50. Svensson B, Hallberg T, Nilsson A. et al. Immunological competence and liver function in subjects consuming fish with organochlorine contaminants. Dioxin 93, 13th International Symposium on Chlorinated Dioxins and Related Compounds, Vienna, September 1993, Organohalogen compounds, Vol. 13 (Human exposure, Toxicology, Epidemiology):175-8.
 51. Schwarz M, Buchmann A, Stinchcombe S, Kalkuhl A, Bock K. Ah receptor ligands and tumor promotion: survival of neoplastic cells. *Toxicology Letter* 2000; 112-113:69-77.
 52. Steenland K, Bertazzi P, Baccarelli A, Kogevinas M. Dioxin Revisited: Developments since the 1997 IARC Classification of dioxin as a human carcinogen. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112(13):1265-8.
 53. Walker NJ, Crockett P, Nyska A, Brix A, Jokinen MP, Sells DM, Hailey JR, Easterling M, Haseman JK, Yin M, Wyde ME, Bucher JR, Portier, CJ. Dose-additive carcinogenicity of a defined mixture of "dioxin"-like compounds. *Environmental Health Perspectives* 2005; 113:43-8.
 54. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Polychlorinated dibenzo-para-dioxins and polychlorinated dibenzofurans, vol. 69. Lyon: IARC; 1997.
 55. Mably T A et al. In utero and lactational exposure of male rats to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. I. Effects on androgenic status. *Toxicology and applied Pharmacology* 1992; 114:97-107.
 56. Kleeman JM, Moore RW, Peterson RE. Inhibition of testicular steroidogenesis in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-treated rats: evidence that the key lesion occurs prior to or during pregnenolone formation. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 1990; 106:112-25.
 57. Fukuzawa NH, Ohsako S, Wu Q, Sakaue M, Fujii-Kuriyama Y, Baba Y, Tohyama C. Testicular cytochrome P450scc and LHR as possible targets of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCC) in the mouse. *Mol Cell Endocrinol* 2004; 221:87-96.
 58. Gray LE et al. In utero exposure to low doses of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive development of female Long Evans hooded rat offspring. *Toxicol Appl. Pharmacol* 1997; 146:237-44.
 59. Latchoumycandane C, Chitra C, Mathur P. Induction of oxidative stress in rat epididymal sperm after exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch Toxicol* 2002; 76:113-8.
 60. Latchoumycandane C, Chitra C, Mathur PP. The effect of methoxychlor on the epididymal antioxidant system of adult rats. *Reprod. Toxicol* 2002; 16: 161-72.
 61. Brown RS, Pettit K, Jones PW. A GC/GC-MS study of 2,3,7,8-TCDD using a DB-225 column and selected decomposition monitoring as a quantitative tool. *Chemosphere* 1989; 19:171-6.
 62. Comunicación de la Comisión al Consejo, El Parlamento Europeo y El Comité Económico y Social. Estrategia comunitaria sobre las dioxinas, los furanos y los policlorobifenilos. Bruselas, 24.10.2001COM(2001).
 63. Recomendación de la Comisión de 6 de febrero de 2006 relativa a la reducción de la presencia de dioxinas, furanos y PCB en los piensos y los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea*, 2006; L42:26-8.
 64. Haglund P. Methods for treating soils contaminated with polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and other polychlorinated aromatic compounds *Ambio*. 2007; 36(6):467-74. Review.
 65. Delcomyn CA, Bushway KE, Henley MV. Inactivation of biological agents using neutral oxone-chloride solutions. *Environ Sci Technol*. 2006; 40(8):2759-64.
 66. Bunge M, Lechner U. Anaerobic reductive dehalogenation of polychlorinated dioxins. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009; 84(3):429-44.
 67. Chang YS. Recent developments in microbial biotransformation and biodegradation of dioxins. *J Mol Microbiol Biotechnol* 2008; 15(2-3):152-71.