

# DIOXINAS: PERSPECTIVA ACTUAL DE SU TOXICIDAD. ¿QUÉ SABEMOS Y QUÉ NECESITAMOS SABER?

Josep L. Domingo (\*), Jacint Corbella (\*\*).

(\*) Laboratori de Toxicologia i Salut Mediambiental. Facultat de Medicina. Universitat Rovira i Virgili. San Llorenç 21, 43201 Reus.

(\*\*) UFR Medicina Legal, Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Avda. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona.

## INTRODUCCIÓN

Para la opinión pública en general, y para parte de la publicada, las dioxinas y dibenzofuranos policlorados, habitualmente englobados bajo el epígrafe genérico de "dioxinas", constituyen el arquetipo de sustancias químicas que en poco tiempo son capaces de provocar problemas toxicológicos de enorme gravedad tales como cáncer o efectos teratogénicos. Este temor nació probablemente con el empleo del denominado "gas naranja" durante la guerra del Vietnam, y continuó afianzándose con una serie de graves episodios medioambientales ocurridos durante las últimas décadas: Seveso (Italia), Times Beach (MO, USA), etc., así como tras las polémicas que frecuentemente acompañan a la instalación de nuevas plantas incineradoras de residuos municipales, industriales o sanitarios.

Esos temores de la población, han generado a su vez una contrareacción por parte de algunos organismos reguladores y también de algunos miembros de la comunidad científica. Así por ejemplo, se ha afirmado que en humanos el único riesgo claramente estable-

cido de la exposición a dioxinas, es la posible aparición de un problema cutáneo, el cloracné; mientras que otros califican la actitud absolutamente negativa frente a estos compuestos como de auténtica "fobia química", un miedo totalmente irracional hacia determinados productos químicos (fomentado por actitudes y comentarios en ocasiones sin demasiado rigor científico. Posiblemente, lo más aproximado a la realidad sería suponer que los temores no son del todo infundados, ya que los riesgos medioambientales que de la exposición a dioxinas pueden derivarse son probablemente más serios de lo que inicialmente se había supuesto (Webster y Commoner, 1994).

## ¿QUÉ SABEMOS ACTUALMENTE ACERCA DE LAS DIOXINAS?

### *Características químicas*

Aunque el término dioxina es el habitualmente utilizado no sólo por la población en general sino también por la propia comunidad científica, no se corresponde con un nombre químico es-

pecífico. El nombre dibenzo-p-dioxinas policloradas (PCDDs) responde en realidad a un conjunto de 75 diferentes congéneres (formas químicas), entre los que figura el más representativo y mejor estudiado desde un punto de vista toxicológico, la 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2, 3, 7, 8-TCDD o simplemente TCDD). La TCDD es el miembro más tóxico de una clase de sustancias aromáticas halogenadas que además de las dibenzo-p-dioxinas policloradas incluyen también las dioxinas polibromadas (PBDDs), los dibenzofuranos policlorados (PCDFs), los bifenilos policlorados (PCBs), así como naftalenos, y azo- y azoxibencenos (Figura 1); cuyas toxicidades pueden ser expresadas como fracciones equivalentes relativas a la to-

xicidad correspondiente a la TCDD (Jones, 1995).

Este conjunto de sustancias denominadas "tipo dioxina" (dioxin-like) ejercen su acción tóxica a través de la interacción con una proteína intracelular específica: el receptor Ah (Birnbaum, 1994; Unkila et al. 1995). El enlace con este receptor es necesario, aunque no suficiente, para desencadenar la cadena de acontecimientos que conducen a las diversas respuestas tóxicas: inducción enzimática, inmunotoxicidad, efectos adversos sobre la reproducción, y sobre el sistema endocrino, toxicidad embriofetal y durante el desarrollo, cloracné, promoción de tumores, etc. Algunas de las respuestas parecen ser lineales a dosis bajas, siendo las más sensibles la inmunotoxicidad y los trastornos sobre la reproducción. De hecho, las dioxinas y compuestos relacionados parecen actuar de forma análoga a la acción de las hormonas, provocando el inicio de una cascada de sucesos dependiente del medio ambiente celular y tisular (Birnbaum, 1994).

La mayor parte de especies animales responden de forma similar frente a la exposición a dioxinas y compuestos "tipo dioxina". Para aquellos efectos de los que se dispone de datos procedentes tanto de la experimentación animal como de la exposición en humanos, la sensibilidad parece ser análoga (Safe, 1994). Entre estos efectos destacan la inducción enzimática, la inmunotoxicidad, la toxicidad durante el desarrollo, e hipotéticamente el cáncer, aunque la evidencia de este último en humanos es especialmente controvertida y de ella se hablará más adelante.

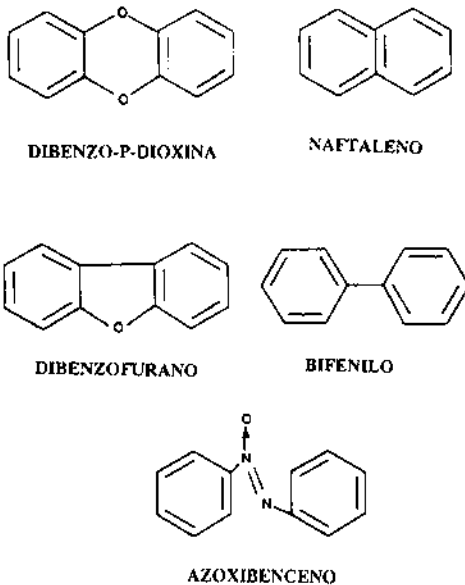


Figura 1  
Estructuras aromáticas básicas que pueden por cloración lateral convertirse en estereoisómeros de la 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD).

### **Factores de equivalencia tóxica (TEF) y Equivalentes tóxicos (TEq)**

Los 75 diferentes congéneres de las dioxinas anteriormente mencionados se deben al distinto número y/o disposición de los átomos de cloro en el anillo aromático. El número de átomos de cloro oscila entre uno (monoclorodibenzo-p-dioxinas, MCDD) y ocho (octaclorodibenzo-p-dioxinas, OCDD). Aquellos congéneres que poseen el mismo número de átomos de cloro en la molécula (1 a 8), son isómeros de posición, de los cuales los tetra-TCDD poseen 22, los tri y penta 14, los di y hexa 10, los mono y hepta 2, y tan solo 1 los octa. Estos grupos de isómeros se denominan también homólogos. Por su parte, los dibenzofuranos policlorados (PCDFs), los cuales tienen menos posiciones de simetría que las PCDDs, poseen un total de 135 congéneres.

Son precisamente el número y la disposición de los sustituyentes cloro en las moléculas de PCDD/PCDFs los que determinan la toxicidad de sus diversos congéneres. La toxicidad individual abarca factores relativos de hasta 1000; lo cual obviamente complica la evaluación del riesgo de exposición medioambiental a estos compuestos, ya que por lo general se hallan formando mezclas complejas. En este sentido, a fin de simplificar esta tarea evaluadora, se definió el concepto de factor de equivalencia tóxica (TEF) para cada uno de los congéneres que configuran las mezclas. El concepto de TEF, el cual se desarrolló durante la década de los 80, proporciona un método relativamente simple de evaluar la toxicidad de mezclas complejas (Kutz et al., 1990). La

Environmental Protection Agency (EPA, USA) lo catalogó como útil para la estimación de la toxicidad de mezclas de PCDDs y PCDFs. En realidad, los TEF son una medida de la toxicidad relativa de cada congener con respecto a la TCDD, producto al que se le asigna un TEF igual a 1.0. Para los siete congéneres más tóxicos de las dioxinas y para los diez más tóxicos de los dibenzofuranos, los valores de los TEF oscilan entre 0.5 (1, 2, 3, 7, 8-pentaclorodibenzo-p-dioxina y 1,2,3,7,8-pentaclorodibenzofurano) y 0.001 (octaclorodibenzo-p-dioxina y octaclorodibenzofurano). Las restantes 193 dioxinas y dibenzofuranos son menos tóxicos, y se estima que comparativamente su contribución a la toxicidad de una mezcla compleja es baja, asignándoseles un TEF = 0 (Fiedler y Hutzinger, 1990; Safe, 1990; DOCE 1994).

Si se dispone de datos precisos sobre cada congener específico, se puede calcular el denominado factor equivalente tóxico (TEq, o 2,3,7,8-TCDD equivalente tóxico). Para ello, basta multiplicar la concentración de cada compuesto individual en la mezcla por su correspondiente TEF, sumándose a continuación los resultados para obtener el TEq global. Pese a la sencillez de este indicador, algunos investigadores cuestionan su utilización, ya que según ellos la aproximación que supone el uso de los TEF requiere una serie de prerequisites que deben cumplirse para que éstos puedan ser empleados. Estos prerequisites son los siguientes: 1) la acción de los congéneres debe ser estrictamente aditiva para el rango de concentraciones evaluadas; 2) las curvas

dosis-respuesta para los diversos congéneres deben correr paralelamente; 3) las manifestaciones organotrópicas de todos los congéneres deben ser idénticas; 4) las curvas dosis-respuestas para los diversos indicadores toxicológicos deben ser paralelas; 5) para extrapolar entre especies, la cinética de los congéneres debe ser idéntica; 6) con respecto a la evaluación del riesgo en humanos, las manifestaciones tóxicas o biológicas para las concentraciones más bajas deben ser de especial interés, mientras que las  $DL_{50}$  y los efectos inducidos en animales de laboratorio, por tratarse de exposiciones altamente tóxicas, son de menor importancia (Kimbrough, 1995). Para las PCDDs y PCDFs, estos requisitos o no se cumplen totalmente o bien no se dispone de la suficiente información al respecto; por lo que su utilidad ha sido cuestionada (Kimbrough, 1995; Pohl y Holler, 1995). Sin embargo, tanto la comunidad científica internacional como los organismos reguladores siguen haciendo uso de los TEF y TEQ (Dickson y Buzik, 1993; DOCE, 1994), aunque éstos parámetros no permiten predecir las toxicidades agudas de las mezclas de dioxinas (Pohjanvirta et al., 1995).

### **Fuentes y concentraciones medioambientales**

Con la excepción de aquellas pequeñas cantidades de dioxinas que son destinadas a la investigación y a la elaboración de patrones analíticos, no se conoce ningún otro tipo de potencial aplicación de estos compuestos; los cuales se forman en cantidades traza como subproductos de diversos proce-

dos industriales y tras la combustión incompleta de mezclas que contienen compuestos orgánicos y átomos de cloro (Meharg y Osborn, 1995). De hecho, la acumulación medioambiental de dioxinas se halla estrechamente ligada a la actividad industrial en el sentido más amplio del término (Jones et al., 1993).

El inventario global de emisiones llevado a cabo en los últimos años en países de nuestro entorno más inmediato (Alemania, Reino Unido, Holanda, Suecia, etc.) indica que la incineración de residuos (municipales, sanitarios, industriales, y peligrosos) y el procesamiento de metales, son hoy en día las mayores fuentes de emisión de dioxinas (Fiedler y Hutzinger, 1990; Harrad y Jones, 1992). La tabla 1 presenta un cuadro-resumen de estas fuentes.

Las aguas y suelos constituyen también un reservorio importante de PCDDs y PCDFs. Así pues, aparte de la emisión atmosférica directa, la evaporación de estos productos desde aguas y suelos supone una fuente adicional de contaminación medioambiental (Pohl et al., 1995). Las dioxinas pueden ser transportadas largas distancias por la acción del viento, con lo que circunstancialmente pueden darse niveles de "fondo" (background) distintos de cero en áreas alejadas de las fuentes originales de emisión. Por otra parte, la eliminación atmosférica de las dioxinas puede tener lugar mediante la lluvia o la simple acción de la humedad, depositándose en suelos, aguas y superficies de vegetales; atribuyéndose a suelos y sedimentos el papel de sumidero más significativo para estas sustancias (Clarke et al., 1994; Vartiainen et al., 1995).

La deposición, tanto de partículas co-

---

**Taula 1. Principales fuentes de dioxinas**

---

**Fuentes industriales**

- Procesos industriales químicos diversos
- Industria papelera
- Procesos metalúrgicos
- Procesos de reactivación de carbón granular
- Limpieza en seco

**Procesos de combustión**

*Fuentes estacionarias*

- Incineración de residuos municipales
- Incineración de residuos peligrosos
- Incineración de residuos sanitarios
- Combustión de fangos de agua residuales
- Reciclado de residuos metálicos

*Fuentes difusas*

- Automóviles
- Calefacciones domésticas
- Incendios forestales, humo de cigarrillos

*Fuentes accidentales*

- Incendios de PCBs
- Incendios de PVC

**Otras fuentes secundarias**

---

mo de los propios vapores, en plantas y vegetales, proporciona una entrada muy importante en la cadena alimentaria terrestre (Harrad y Jones, 1992; Rappe, 1992). A este respecto, la exposición humana a través de la leche o carne de res puede en algunos casos ser superior en cientos e incluso miles de veces a la procedente de la inhalación directa de dioxinas (Lorber et al., 1994), por lo que la dieta se convierte en una cuestión esencial a efectos de la evaluación del riesgo de la exposición a estos compuestos (Startin, 1994; Fries, 1995). Da-

do que PCDDs y PCDFs son sustancias lipofílicas, pueden ser acumuladas en tejido adiposo, leche, y en mucha menor medida en hígado, sangre, músculo y riñones. Aquellos congéneres que responden al modelo de sustitución clorada 2,3,7,8-son metabolizados lentamente, por lo que persisten en el organismo durante considerables periodos de tiempo (Schecter, 1994; Sonawane, 1995).

Por otra parte, la biodegradación de las dioxinas es considerada negligible, como también lo es la degradación química vía hidrólisis y la oxidación en

suelos y en medio acuoso. Concretamente, la vida media de la TCDD puede ser superior a una década en suelos y probablemente aún mayor en sedimentos. Por ello, estos medios constituyen el "reservorio" al que anteriormente se ha hecho referencia, conduciendo a su vez a recontaminación de otros medios.

Las dioxinas parecen ser relativamente ubicuas en suelos aunque a muy bajos niveles. Así, diversos estudios han cifrado como valores medios concentraciones entre 2000 y 4000 ppt (ng/kg), aunque el rango sería extraordinariamente variable (0-16000 ppt). En aguas superficiales las concentraciones son por lo general muy bajas, dada precisamente su baja solubilidad acuosa y la muy alta afinidad de las dioxinas por los sedimentos y materiales en suspensión. Por último, en aire las concentraciones son habitualmente también muy bajas (Zook y Rappe, 1994).

### **Toxicidad**

La experimentación animal parece indicar que los efectos tóxicos de las dioxinas son independientes de la vía de exposición (oral, parenteral, cutánea) y del tipo de exposición (aguda o prolongada). No obstante, el grado de toxicidad depende del contenido global en el organismo. En consecuencia, dado que en el hombre la vida media de la TCDD es de unos 5-10 años, una dosis o exposición única a TCDD, supondrá por su acumulación una fuente de exposición durante un largo periodo de tiempo.

Los signos y síntomas agudos y subagudos más representativos en humanos

son: a) cutáneos (cloracné, hiperqueratosis, hiperpigmentación); b) sistémicos (anorexia y pérdida de peso, ligera fibrosis hepática, incremento de los valores de las transaminasas en suero, problemas digestivos, dolores musculares y en articulaciones, pielonefritis, cistitis, hemorrágica, porfiria, etc.); c) neurológicos y psíquicos (disfunción sexual, problemas visuales, pérdida de memoria, neuritis, pérdida de audición, olfato y sensación táctil, depresión, irritabilidad, trastornos del sueño, etc.); y d) inespecíficos (irritación ocular, conjuntivitis). Entre este conjunto de reacciones adversas destaca el cloracné; el cual, tal y como ha sido comentado al principio, es para algunos el único efecto adverso claramente atribuible a la acción directa de las dioxinas. No obstante, la exposición ocupacional a TCDD ha permitido también identificar claramente trastornos en el sueño, problemas de personalidad, disminución de la libido, dificultades de concentración, y depresión (Klawans, 1987; Barbieri et al., 1988; Skene et al., 1989; Dickson y Buzik, 1993). Sin embargo, los efectos tóxicos más notables son los siguientes:

1) Anorexia y reducción intensa de la masa muscular y del tejido adiposo ("wasting syndrome") en animales (Tuomisto et al., 1995). Letalidad en determinados casos.

2) Atrofia tímica, caracterizada por la reducción de linfocitos en la corteza del timo; lo cual, en animales en fase de desarrollo se asocia con inmunosupresión (De Heer et al., 1995). En un reciente estudio, se ha podido observar en ratones expuestos a una dosis única

de TCDD un incremento significativo en la letalidad del virus influenza (Burlison et al., 1996). Este hallazgo, el cual es una clara consecuencia negativa de la exposición a TCDD, es uno de los efectos adversos más sensibles de las dioxinas descritos hasta el momento.

3) Hepatotoxicidad, que ha sido observada en varias especies. Las actividades de la SGOT y la SGPT aparecen incrementadas, hecho también descrito en humanos expuestos a niveles elevados de dioxinas, inmediatamente después de la exposición.

4) Inmunotoxicidad, que se manifiesta independientemente de la especie, aunque los datos existentes no son lo bastante claros para determinar si las dioxinas son, en humanos, inmunosupresoras o inmunoactivadoras. Los resultados de un reciente estudio sugieren que la exposición a niveles de "fondo" (background) afecta al sistema inmunológico fetal y neonatal (Weisglas-Kuperus et al., 1995).

5) Toxicidad reproductiva. La TCDD reduce en diversas especies animales la fertilidad, el tamaño de las camadas, y los pesos uterinos; y en algunas altera también la función ovárica e inhibe la acción de los estrógenos. Por su parte, estudios epidemiológicos sugieren que el hombre es más sensible que los roedores a los efectos antiandrogénicos de las dioxinas. Así, se ha observado, en varones expuestos a esas sustancias, una correlación entre los niveles de exposición y el descenso experimentado en los niveles de testosterona y el incremento de la FSH y la LH (Gray y Ostby, 1995; Li et al., 1995; White et al., 1995).

6) Toxicidad embriofetal y durante el

desarrollo, la cual está bien establecida en animales (Abbott et al., 1994; Huuskunen et al., 1994), siendo los ratones la especie más sensible a la acción teratogénica de las dioxinas, que sin embargo no parecen producir toxicidad materna y/o fetal en esa especie. La caracterización en humanos resulta difícil ya que los datos disponibles corresponden a mezclas que contienen también otros compuestos como los PCBs (Guo et al., 1995).

7) Carcinogénesis. La TCDD es un potente agente cancerígeno en rata, ratón y hamster, como se ha demostrado en numerosos estudios. Hasta hoy, los intentos de estimar el riesgo cancerígeno de la TCDD en humanos no han permitido obtener resultados concluyentes. Con todo, la IARC (International Agency for Research in Cancer) ha clasificado a la TCDD como un posible agente cancerígeno para el hombre, basándose en la "suficiente evidencia de la carcinogenicidad en animales". Asimismo, recientes estudios epidemiológicos apuntan en la misma dirección (Fingerhurt et al., 1991; Johnson, 1993; De Vito et al., 1995; Kogevinas et al., 1995).

8) Mutagénesis. Los diversos estudios llevados a cabo muestran resultados tanto positivos como negativos. No obstante, los resultados parecen sustentar que la TCDD no es genotóxica y que las dioxinas en general no serían consideradas como agentes directamente mutagénicos.

## ¿QUÉ NECESITAMOS SABER?

Actualmente, sigue abierto el debate

sobre si pequeñas cantidades de TCDD u otros PCDD/PCDF's suponen algún riesgo toxicológico significativo en humanos. Sin embargo, e independientemente de ese debate, de acuerdo con los resultados de la experimentación animal parece totalmente prudente limitar al máximo el riesgo de exposición.

La USEPA ha procedido recientemente a una reevaluación de los potenciales efectos adversos de las dioxinas (EPA, 1995). Tras tres años de trabajo, los expertos han alcanzado las siguientes conclusiones:

- Basándose en los datos científicos existentes, habría que calificar a las dioxinas y compuestos relacionados como potentes tóxicos en animales, con capacidad para producir un amplio espectro de efectos adversos. Algunos de estos podrían aparecer en humanos a niveles de exposición muy bajos.

- La presencia de dioxinas en el medio ambiente se da esencialmente como resultado de actividades antropogénicas. Diversas investigaciones con sedimentos (cores) procedentes de lagos ubicados en las proximidades de centros industriales de los EEUU, han mostrado que los niveles de dioxinas eran relativamente bajos hasta los años 20, con incrementos continuos hasta la década de los 70, cuando se produce de nuevo un descenso, tendencia probablemente relacionada con la producción de clorofenol.

En cualquier caso, las fuentes principales de emisión medioambiental de dioxinas las constituirán los cuatro grupos siguientes: procesos industriales, fabricación y procesamiento de determinados productos químicos, procesos de

combustión e incineración, y las fuentes de reserva (suelos y sedimentos).

- Se acepta la hipótesis de que el mecanismo primario por el cual las dioxinas pasan a la cadena alimentaria terrestre es vía deposición atmosférica, la cual se produce directamente sobre la superficie de las plantas vegetales o sobre el suelo. La vía principal de exposición humana se produce a través de la ingesta de alimentos, aunque estos generalmente presentan un contenido relativamente bajo en dioxinas. Diversos estudios han llegado a la conclusión que más del 90% de la exposición diaria a PCDD/PCDFs se produce por medio de la alimentación; siendo la leche y los productos lácteos, las carnes y los pescados aquellos productos que aportarían las cantidades más importantes.

- Han sido identificadas y descritas una serie de etapas biológicas comunes, las cuales son necesarias para la mayor parte (si no todo) de los efectos nocivos de las dioxinas en mamíferos, incluido el hombre. El primer paso, necesario pero no suficiente, para que aparezcan los efectos tóxicos, es el enlace al receptor proteico Ah.

- Existen notables evidencias, basadas en la información disponible, que sostienen la hipótesis de que es probable que el hombre responda a la exposición a dioxinas con una amplia gama de efectos tóxicos, siempre que la exposición sea lo bastante elevada.

- Utilizando el concepto de "fondo" (background) para definir los valores observados en aquellos individuos no expuestos directamente a ninguna fuente productora de dioxinas, los niveles medios de esa población estarían



comprendidos entre 40 y 60 pg TEq/g lípido (40-60 ppt), incluyendo PCDDs, PCDFs. y PCBs. No obstante, el 10% de la población puede tener niveles medios hasta tres veces más elevados.

– Se ha considerado que el margen existente entre los niveles de “fondo”, y aquellos para los que se detectan efectos adversos en humanos, es en términos de TEq, notablemente más pequeño que el que había sido estimado con anterioridad.

– Se considera probable que las dioxinas pueden ser potenciales agentes cancerígenos en humanos. Las conclusiones de la EPA pese al indudable prestigio de esa Agencia, no son aceptadas con unanimidad. Así, el Environ Expert Panel on Dioxin Risk Characterization reunido por la American Forest and Paper Association (AF&PA, USA), ha puesto en tela de juicio algunas de las conclusiones de la EPA (EDRCEP, 1995).

El panel de expertos (AF&PA) considera que el uso del concepto “contenido total” de dioxinas en el organismo, utilizado como una medida de la exposición por la EPA, puede resultar erróneo o al menos engañoso. El panel considera que la administración aguda producirá unos picos de concentración más elevados en suero y órganos blancos que la administración de la misma dosis total repartida en pequeñas cantidades diarias, debido a que el tejido adiposo, lugar principal de acumulación de las dioxinas, equilibra lentamente el contenido de éstas en el organismo.

Por otra parte, el panel considera también que al usar los TEF no se ha previsto la acción antagonista que se da entre algunos PCBs, y que por tanto los

valores de los TEq en los que estos participen serán erróneos, al estimar solamente efectos aditivos. El panel destaca asimismo las posibles contradicciones existentes entre los resultados de experimentación animal y algunos estudios epidemiológicos por lo que a los potenciales efectos carcinogénicos de las dioxinas se refiere. Estos expertos, subrayan también la falta de evidencias concluyentes para aseverar que la población general está sometida a riesgos reproductivos, embriofetales, inmunológicos, o endocrinos a los niveles de dioxinas propios (o cercanos) detectados en el organismo.

## CONCLUSIONES

A raíz de lo comentado, y como conclusión general, parece claro que se necesita disponer de información adicional que permita establecer claramente si los niveles de dioxinas que se detectan en nuestro organismo, o bien concentraciones próximas a esos niveles, pueden suponer ya de por sí un determinado riesgo frente a los potenciales efectos adversos de estos compuestos. Mientras no se disponga de esta información, la controversia, muchas veces interesada, continuará. En cualquier caso, y como simple medida preventiva, resulta evidente la necesidad de minimizar la exposición humana a dioxinas y compuestos relacionados, teniendo en cuenta que buena parte de los efectos tóxicos más notorios de estos productos, tales como los cancerígenos, reproductivos y teratogénicos, así como los inmunológicos, que son ya bien conocidos en animales de laboratorio, se deben fundamentalmente a exposición prolongada o crónica.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abbot BD, Perdew GH, Birnbaum LS. Ah receptor in embryonic mouse palate and effects of TCDD on receptor expression. *Toxicol Appl Pharmacol* 126:16-25, 1994.
2. Barbieri S, Pirovano C, Scarlato G, et al. Long-term effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the peripheral nervous system. *Neuroepidemiology* 7:29-37, 1988.
3. Birnbaum LS. The mechanism of dioxin toxicity: relationship to risk assessment. *Environ Health Perspect* 102 (Suppl 9): 157-167, 1994.
4. Burleson GR, Lebrec H, Yang YG, et al. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on influenza virus host resistance in mice. *Fundam Appl Toxicol* 29:40-47, 1996.
5. Clarke AN, Megehee MM, Lowe DL, Clarke JH. A review of polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated dibenzodioxins in sediments in the United States and international waterways. *Hazard Waste Hazard Materials* 11:253-275, 1994.
6. De Heer C, Schuurman HJ, Liem AKD, et al. Toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) to the human thymus after implantation in SCID mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 134:296-304, 1995.
7. De Vito MJ, Birnbaum LS, Farland WH, Gasiewicz TA. Comparisons of estimated human body burdens of dioxinlike chemicals and TCDD body burdens in experimentally exposed animals. *Environ Health Perspect* 103:820-831, 1995.
8. Dickson LC, Buzik SC. Health risks of "dioxins": a review of environmental and toxicological considerations. *Vet Hum Toxicol* 35:68-77 1993.
9. DOCE. Diario Oficial de las Comunidades Europeas, Posición Común N<sup>o</sup> 26/94 relativa a la incineración de residuos peligrosos, N.º C232:35-50, 1994.
10. EPA. US Environmental Protection Agency. Dioxins risk: are we sure yet? *Environ Sci Technol* 29: 24A-28A, 1995.
11. EDRCEP. Environ Dioxin Risk Characterization Expert Panel (AF&PA). EPA assessment not justified. *Environ Sci Technol* 29: 31A-32A, 1995.
12. Fiedler H, Hutzinger O. Dioxins: sources of environmental load and human exposure. *Toxicol Environ Chem* 29: 157-234, 1990.
13. Fingerhurt MA, Halperin WE, Marlow DA, et al. Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *N Engl J Med* 324:212-218, 1991.
14. Fries GF. Transport to organic environmental contaminants to animal products. *Rev Environ Contam Toxicol* 141:71-109, 1995.
15. Gray LR Jr, Ostby JS. *In utero* 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) alters reproductive morphology and function in female rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol* 133:285-294, 1995.

16. Guo YL, Lambert GH, Hsu CC. Growth abnormalities in the population exposed *in utero* and early postnatally to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Environ Health Perspect* 103 (Supp 6):117-122, 1995.
17. Harrad SJ, Jones KC. A source inventory and budget for chlorinated dioxins and furans in the United Kingdom environment. *Sci Total Environ* 126:89-107, 1992.
18. Huuskonen H, Unkila M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. Developmental toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the most TCDD-resistant and -susceptible rat strains. *Toxicol Appl Pharmacol* 124:174-180, 1994.
19. Johnson ES. Important aspects of the evidence for TCDD carcinogenicity in man. *Environ Health Perspect* 99:383-390, 1993.
20. Jones PH, De Gerlache J, Martí E, et al., The global exposure of man to dioxins: a perspective on industrial waste incineration. *Chemosphere* 26:1491-1497, 1993.
21. Jones TD. Toxicological potency of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin relative to 100 other compounds: a relative potency analysis of *in vitro* and *in vivo* test data. *Arch Environ Contam Toxicol* 29:77-85, 1995.
22. Kimbrough RD. Polychlorinated byphenils (PCBs) and human health: An update. *Crit Rev Toxicol* 25:133-163, 1995.
23. Klawans HL. Dystonia and tremor following exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Movement Disorders* 2:255-261, 1987.
24. Kogevinas M, Kauppinen T, Winkelham R, et al. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma in workers exposed to phenoxy herbicides, chlorophenols, and dioxins: two nested case-control studies. *Epidemiology* 6:396-402, 1995.
25. Kutz FW, Barnes DG, Bottimore DP, et al. The international toxicity equivalency factor (I-TEF) method of risk assessment for complex mixtures of dioxins and related compounds. *Chemosphere* 20:751-757, 1990.
26. Li X, Johnson DC, Rozman KK. Reproductive effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female rats: ovulation, hormonal regulation, and possible mechanism(s). *Toxicol Appl Pharmacol* 133:321-327, 1995.
27. Lorber M, Cleverly D, Schaum J, et al. Development and validation of an air-to-beef food chain model for dioxine-like compounds. *Sci Total Environ* 156:39-65, 1994.
28. Mcharg AA, Osborn D. Dioxins released from chemical accidents. *Nature* 375:353-354, 1995.
29. Pohjanvirta R, Unkila M, Linden J, et al. Toxic equivalency factors do not predict the acute toxicities of dioxins in rats. *Eur J Pharmacol* 293:341-353, 1995.
30. Pohl H, Holler J. Halogenated aromatic hydrocarbons and toxicity equivalency factors (TEFs) from the public health assessment perspective. *Chemosphere* 31:2547-2559, 1995.
31. Pohl H, DeRosa C, Holler J. Public health assessment for dioxins exposure from soil. *Chemosphere* 31:2437-2454, 1995.

32. Rappe C. Sources of PCDDs and PCDFs. Introduction, reactions, levels, patterns, profiles and trends. *Chemosphere* 25:41-44, 1992.
33. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs), dibenzo-p-dioxins (PCDDs), dibenzofurans (PCDFs) and related compounds: Environmental and mechanistic considerations which support the development of toxic equivalency factors (TEFs). *Crit Rev Toxicol* 21:51-88, 1990.
34. Safe SH. Polychlorinated biphenyls (PCBs): environmental impact, biochemical and toxic responses, and implications for risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 24:87-149, 1994.
35. Schecter A. Exposure assessment: measurement of dioxins and related chemicals in human tissues. En: *Dioxins and Health*, Schecter A (ed), Plenum Press, New York, pp 449-486, 1994.
36. Skene SA, Dewherst IC, Greeberg M. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans: The risks to human health. A review. *Human Toxicol* 8:173-203, 1989.
37. Sonawane BR. Chemical contaminants in human milk: an overview. *Environ Health Perspect* 103(Suppl 6):197-205, 1995.
38. Startin JR. Dioxins in food. En: *Dioxins and Health*, Schecter A (ed), Plenum Press, New York, pp 115-138, 1994.
39. Tuomisto JT, Pohjanvirta R, Unkila M, Tuomisto J. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced anorexia and wasting syndrome in rats: aggravation after ventromedial hypothalamic lesion. *Eur J Pharmacol* 293:309-317 1995.
40. Unkila M, Pohjanvirta R, Tuomisto J. Biochemical effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) and related compounds on the central nervous system. *Int J Biochem Cell Biol* 27:443-455, 1995.
41. Vartiainen T, Lampi P, Tolonen K, Tuomisto J. Polychlorodibenzo-p-dioxin and polychlorodibenzofuran concentrations in lake sediments and fish after a ground water pollution with chlorophenols. *Chemosphere* 30:1439-1451, 1995.
42. Webster T, Commoner B. Overview: the dioxin debate. En: *Dioxins and Health*, Schecter A (ed), Plenum Press, New York, pp. 1-50, 1994.
43. Weisglass-Kuperus N, Sas TCJ, Koopman-Esseboom C, et al. Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls in dutch infants. *Pediatr Res* 38:404-410, 1995.
44. White TEK, Rucci G, Liu Z, Gasiewicz TA. Weanling female Sprague-Dawley rats are not sensitive to the antiestrogenic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Toxicol Appl Pharmacol* 133:313-320, 1995.
45. Zook DR, Rappe C. Environmental sources, and fate of polychlorinated dibenzodioxins, dibenzofurans, and related organochlorines. En: *Dioxins and Health*, Schecter A (ed), Plenum Press, New York, pp 109-113, 1994.