

NOTA

El creciente uso de sustancias químicas, y en muchos casos, el mal uso que se hace de las mismas, han dado origen a serias preocupaciones entre los profesionales e instituciones relacionadas con diversos aspectos de la salud pública. La falta de material científico actualizado y específico, en español, ha sido obstáculo serio para el desarrollo de programas cuyo objetivo es determinar la magnitud de los problemas de salud que están asociados con la producción, el transporte, el almacenamiento, el uso y el desecho de sustancias químicas sintéticas, como también los encaminados a la prevención, diagnóstico y tratamiento de intoxicados con estas sustancias.

A fin de satisfacer esta necesidad, el Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO) en colaboración con la Agencia de Protección Ambiental (EPA), inicia la publicación de la presente serie de documentos, traducidos al español a partir de los borradores originales en inglés, sin modificaciones de sus contenidos.

Esperamos que estos documentos coadyuven a encauzar el interés y la preocupación de autoridades e investigadores y que redunde en el desarrollo de programas y la toma de decisiones que contribuyan a preservar la salud de la población de los países de la Región de las Américas de habla hispana.

**Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud (ECO)
OPS/OMS**

Esta publicación recoge las opiniones de sus autores y no representa necesariamente el criterio ni la política del Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud ni del Programa de Salud Ambiental de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud.

La presente publicación se pudo llevar a cabo gracias a la contribución de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de los Estados Unidos de América, en especial al apoyo del Environmental Criteria and Assessment Office, según contrato No. CR812894-01-0.



**ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY**

2, 3, 7, 8 TETRACLORODIBENZO-p-DIOXINA:

**Debdas Mukerjee
Christopher Derosa
Jerry Stara**



**CENTRO PANAMERICANO DE ECOLOGIA HUMANA Y SALUD
ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD**

Metepec, México

1987

Título original en inglés:

**HEALTH EFFECTS ASSESSMENT FOR
2,3,7,8-TETRACHLORODIBENZO-p-DIOXIN**

**BORRADOR FINAL
EPA/540/1-86-044
SEPTIEMBRE, 1984**

**UNITED STATES
ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY**

Revisión técnica a cargo de la.
Dra. Nilda A.G.G. de Ferricola
Consultora en Toxicología. ECO/OPS/OMS

Este documento es un borrador preliminar. No ha sido publicado formalmente por la Agencia de Protección Ambiental del gobierno de los Estados Unidos y no se debe considerar que representa las políticas de la EPA. Se circula para que se hagan observaciones sobre su exactitud e implicaciones de sus políticas.

PREFACIO

Este informe resume y evalúa la información pertinente para realizar una evaluación provisional preliminar de los efectos adversos sobre la salud asociados con el 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (2,3,7,8-TCDD). Todos los estimados de las ingestiones aceptables y el potencial carcinogénico que se presentan en estos documentos, se deberán considerar como preliminares y reflejan los limitados recursos asignados a este proyecto. Se localizaron datos ambientales y toxicológicos pertinentes a través de búsquedas de literatura en las bases de datos de Chemical Abstracts, TOXLINE, CANCERLINE y CHAMFATE, DATALOG. La literatura básica investigada para apoyar este documento está actualizada a septiembre de 1984. También se contó con fuentes secundarias de información para la preparación de este informe que representa esfuerzos de evaluación a la salud a gran escala, sujetos a una investigación y revisión extensas por parte de la Agencia. Las siguientes fuentes de la Office of Health and Environmental Assessment (OHEA) han sido utilizadas extensamente:

US EPA 1983b. Review of Toxicologic Data in Support of Evaluation for Carcinogenic Potencial of 2,3,7,8-TCDD. Preparado por el Grupo de Evaluación de Carcinógenos. OHEA para la Office of Solid Waste Response. Washington, DC.

US EPA. 1984a. Health Assessment Document for Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins. Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. EPA 600/8-84-014A. NITS PB 84-220268.

US EPA. 1984b. Ambient Water Quality Criteria for 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH (borrador final).

USA EPA. 1985. Drinking Water Criteria Document on 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Preparado por Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. OHEA for the Office of Drinking Water. Washington, DC (borrador final).

La intención de estas evaluaciones es la de sugerir los niveles aceptables de exposición siempre que estén disponibles los datos suficientes. Cuando los datos de las variables eran limitados en su alcance y tendientes a generar estimados moderados (por ejemplo, protectores) no se derivaron los valores ni se emplearon los mayores factores de incertidumbre. Sin embargo, los valores provisionales que se presentan reflejan el grado relativo de peligro asociado con la exposición o riesgo de las sustancias

químicas que trata.

Cuando fue posible se estimaron dos categorías de valores para las sustancias tóxicas sistémicas (para las cuales el cáncer no es la preocupación principal). La primera, la ISA o ingestión subcrónica aceptable, es el estimado de un nivel de exposición que no se espera que cause efectos adversos cuando la exposición tiene lugar durante un intervalo de tiempo limitado (por ejemplo, durante un intervalo que no constituye un periodo significativo de la vida). Este tipo de estimado de exposición no se ha utilizado extensamente o definido de manera rigurosa, porque los primeros esfuerzos de evaluación del riesgo estuvieron primariamente dirigidos hacia las exposiciones a sustancias tóxicas, en el aire o el agua ambientales, donde la exposición a lo largo de la vida es supuesta. Los datos de animales utilizados para los estimados de ISA generalmente incluyen exposiciones con duraciones de 30-90 días. Los datos subcrónicos en humanos raramente están disponibles. Las exposiciones que se informan son generalmente de situaciones de exposición ocupacional crónica o de informes de exposición aguda accidental.

La ICA, ingestión crónica aceptable, es similar en concepto a la IDA (ingestión diaria aceptable). Es un estimado de un nivel de exposición que no se espera que cause efectos adversos cuando la exposición tiene lugar durante un periodo significativo de la vida (ver US EPA, 1980, sobre un tratado acerca de este concepto). La ICA tiene ruta específica y se estima la exposición para una ruta dada, con la suposición implícita de que la exposición por otras rutas, es insignificante.

Los datos compuestos (CS_s) para las sustancias no-carcinogénicas también han sido calculados cuando los datos lo permitían. Estos valores son utilizados para cantidades que se pueden clasificar; la metodología para su desarrollo está explicada por la US EPA (1983).

Para los compuestos para los cuales existe suficiente evidencia de su carcinogenicidad, los valores ISA e ICA no son derivados. Para consultar un tratado sobre la metodología de la evaluación del riesgo de las sustancias carcinogénicas, referirse a US EPA (1980). Dado que el cáncer es un proceso que no está caracterizado por un umbral, cualquier exposición contribuye a un incremento al riesgo. Consecuentemente, la derivación de los valores de ISA e ICA serían inapropiados. Para las sustancias carcinogénicas, los q_1^* s han sido computarizados basándose en los datos disponibles sobre la inhalación e ingestión oral.

RECONOCIMIENTOS

El proyecto inicial de este reporte fue preparado por Syracuse Research Corporation bajo el contrato No. 68-033112 para la Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. El Dr. Christopher DeRosa y Karen Blackburn fueron los monitores del proyecto técnico y Helen Ball fue la oficial del proyecto. Los documentos finales de estas series fueron preparados por la Office of Emergency and Remedial Response, Washington, D.C.

Científicos de las siguientes oficinas de U.S. EPA proporcionaron comentarios a la revisión para esta serie de documentos:

*Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH
Carcinogen Assessment Group
Office of Air Quality Planning and Standards
Office of Solid Waste
Office of Toxic Substances
Office of Drinking Water*

La revisión editorial a la serie de documentos fue proporcionada por:

*Judith Olsen Y Erna Durden
Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH*

Los servicios de soporte técnico para esta serie fueron provistos por:

*Bette Zwayer, Pat Daunt, Karen Mann and Jacky Bohanon
Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH*

INDICE

Página

1.	DESTINO Y PROCESOS QUIMICOS AMBIENTALES ...	1
2.	FACTORES DE ABSORCION EN HUMANOS Y EN ANI- MALES	2
	2.1. Oral	2
	2.2. Inhalatoria	3
3.	TOXICIDAD EN HUMANOS Y EN ANIMALES DE EX- PERIMENTACION	4
	3.1. Subcrónica	4
	3.2. Crónica	7
	3.3. Teratogenicidad y otros efectos sobre la reproducción ...	7
	3.4. Interacciones tóxicas	17
4.	CARCINOGENICIDAD	19
	4.1. Datos en Humanos	19
	4.2. Bioensayos	19
	4.3. Otros datos pertinentes	26
	4.4. Valor de la evidencia	26
5.	NORMAS Y CRITERIOS REGULADORES	28
6.	EVALUACION DE RIESGO	29
	6.1. Ingestión subcrónica aceptable (ISA)	29
	6.2. Ingestión crónica aceptable (ICA)	29
	6.3. Potencia carcinogénica (q1*)	29
	REFERENCIAS	31
	Apéndice A	39
	Apéndice B	40

LISTA DE CUADROS

Número	Título	Página
3-1	Efectos de la exposición oral subcrónica a 2,3,7,8-TCDD*	5
3-2	Efectos de la exposición oral crónica a 2,3,7,8-TCDD*	8
3-3	Estudios sobre los posibles efectos teratogénicos del 2,4,5-T contaminado con 2,3,7,8-TCDD*	9
3-4	Estudio de los posibles efectos teratogénicos y sobre la reproducción de 2,3,7,8-TCDD*	14
4-1	Bioensayos de carcinogenicidad de 2,3,7,8-TCC administrada por vía oral ^a	20
4-2	Resultados de los ensayos de mutagenicidad en <i>Salmonella typhimurium</i>	27

LISTA DE ABREVIATURAS

Ingestión diaria aceptable (Acceptable daily intake, ADI)
Ingestión crónica aceptable (Acceptable intake chronic, AIC)
Ingestión subcrónica aceptable (Acceptable intake sub-chronic, AIS)
Factor de bioconcentración (Bioconcentration factor, BCF)
Chemical Abstract Service (CAS)
Valoración compuesta (Composite score, CS)
Dosis efectiva para 50% de los receptores (Effective dose for 50% of recipients, ED₅₀)
Gastrointestinal (Gastrointestinal, GI)
Nivel más bajo con efectos adversos observados (Lowest-observed-adverse-effect level, LOAEL)
Nivel más bajo con efectos observados (Lowest-observed-effect level, LOEL)
Dosis efectiva mínima (Minimum effective dose, MED)
Nivel sin efectos adversos observados (No-observed-adverse-effect level, NOAEL)
Dibenzo-p-dioxina policlorada (Polychlorinated dibenzo-p-dioxin, PCDD)
Promedio ponderado en el tiempo (Time-weighted average, TWA)

Nota aclaratoria

Debe recordarse que el Diccionario de la Real Academia Española, 20a. Ed., 1984, presenta las siguientes denominaciones:

Millar: conjunto de mil unidades
Millón: mil millares
Billón: un millón de millones que se expresa por la unidad seguida de doce ceros (El billón en Norteamérica equivale a un millar de millones).
Trillón: un millón de billones, que se expresa por la unidad seguida de dieciocho ceros."

Por lo tanto,

ppm = partes por millón, 1 partes en 10⁶ (Parts per million, ppm)
ppmm = partes por mil millones, 1 parte en 10⁹ (Parts per billion, ppb)
ppb = partes por billón, 1 partes en 10¹² (Parts per trillion, ppt)

1. DESTINO Y PROCESOS QUIMICOS AMBIENTALES

Las propiedades físicas y químicas principales y el destino ambiental de la 2,3,7,8-TCDD (Número de Registro CAS 1746-01-6) son los siguientes (U.S. EPA. 1984a):

Clase de sustancia química:	dibenzo-p-dioxinas halogenadas
Peso molecular:	321.98
Presión de vapor a 25°C:	1.7×10^{-6} (estimado)
Hidrosolubilidad (a temperatura no especificada):	0.2 microgramos/L
Coefficiente de partición en octanol/agua:	1.4×10^{-6} a 1.9×10^{-7} (estimada)
FBC:	5 000
Vidas medias en	
Aire:	desconocida
Agua:	1 a 2 años
Suelo:	10 a 12 años

No se tienen datos estimados de la vida media de la 2,3,7,8-TCDD en la atmósfera. Es probable que la fotodegradación y formación de depósitos secos y húmedos ligados a partículas sean los procesos más significativos de los que depende el destino de la 2,3,7,8-TCDD en la atmósfera (U.S. EPA. 1984a).

La probabilidad de que ocurra un movimiento vertical de la 2,3,7,8-TCDD en el suelo es insignificante, en la mayoría de las condiciones, según se deduce de datos disponibles (U.S. EPA, 1984a). La lixiviación de la 2,3,7,8-TCDD en los suelos es posible bajo condiciones especiales, por ejemplo, en suelos arenosos, en particular después de aplicaciones múltiples de la sustancia o de su liberación accidental en el suelo (U.S. EPA, 1984a).

2. FACTORES DE ABSORCION EN HUMANOS Y EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION

2.1. Oral

La absorción GI de la 2,3,7,8-TCDD es una función de la dosis administrada y del vehículo empleado. Poiger y Schlatter (1980) señalan una relación lineal entre la dosis de la 2,3,7,8-TCDD y sus niveles en el tejido hepático de ratas, con dosis de 0.06 a 1.4 microgramos/kg de peso corporal. El porcentaje de las dosis que es absorbido al parecer disminuyó con dosis más altas que 1.4 microgramos/kg de peso corporal. Rose *et al.* (1976) estimaron que se lograrían las concentraciones de estado estable en 13 semanas después de la administración por sonda de 0,1 a 1,0 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día a ratas durante 5 días/semana. La constante de tasa que definió el acercamiento al estado estable fue independiente de la dosis, dentro de la escala de dosis. Fries y Marrow (1975) observaron que la 2,3,7,8-TCDD, administrada en dosis de 7 ó 20 ppm en la dieta a ratas durante seis semanas, fue absorbida en 50 a 60%. Se administraron dosis únicas o repetidas por sonda (5 días/semana, durante 7 semanas) a ratas, en solución de acetona: aceite de maíz (2:25 ó 1:9), con una absorción de aproximadamente 70 a 86% (Rose *et al.*, 1976; Piper *et al.*, 1973). Olson *et al.* (1980) estimaron la absorción estimada de una dosis de 650 microgramos/kg de peso corporal en aceite de oliva con valores similares de absorción, de 74%, en hámsters. Nolan *et al.* (1979) (no proporcionan detalles del protocolo) estimaron la absorción en 50%, en cobayos. Los datos correspondientes a ratas sugieren que la absorción es mayor como resultado de la alimentación por sonda, en comparación con la administración en la dieta, lo que implicaría que la adsorción a las partículas del alimento quizás inhiba la absorción. Se ha demostrado que la adsorción en las suspensiones acuosas de suelo reduce notablemente la absorción GI (Poiger y Schlatter, 1980). La sustitución del suelo con carbón activado casi eliminó la absorción GI. Van der Berg *et al.* (1983) alimentaron a ratas durante 19 días con una dieta que contenía material particulado adicionado con DDPC, y midieron niveles hepáticos de la DDPC en ratas que fueron menores que los correspondientes a ratas alimentadas con un extracto del material particulado que contenía DDPC en concentraciones similares. Las diferencias entre las concentraciones de la DDPC en el hígado, en las ratas alimentadas con el extracto y en las ratas alimentadas con material particulado, fueron mayores con las DDPC con contenido mayor de cloro, en comparación con la 2,3,7,8-TCDD.

2.2. Inhalatoria

No se localizaron, en la literatura disponible, datos acerca de la absorción de la 2,3,7,8-TCDD en el tracto respiratorio.

3. TOXICIDAD EN HUMANOS Y EN ANIMALES DE EXPERIMENTACION

3.1. Subcrónica

3.1.1. Oral.

La toxicidad oral subcrónica de la 2,3,7,8-TCDD aparece resumida en el cuadro 3-1. En dos estudios se investigaron los efectos de dosis muy bajas de esta sustancia. Murray *et al.* (1979) estudiaron los efectos teratogénicos y sobre la reproducción de la 2,3,7,8-TCDD administrada en la dieta (0; 0.001; 0.01 ó 0.1 microgramos/kg de peso corporal/día) a ratas Sprague-Dawley. Se alimentó a las ratas F_0 con las dietas de tratamiento durante 90 días y después se las apareó dos veces, produciendo las generaciones F_{1a} y F_{1b} . Después se apareó a las ratas F_{1b} y F_2 aproximadamente a los 130 días de edad produciendo las camadas F_2 y F_3 , respectivamente. Los autores de tal estudio informan de un NOAEL de 0.001 microgramos/kg de peso corporal/día para reducciones en la fertilidad y en la supervivencia de fetos, aunque Nisbet y Paxton (1982) analizaron de nuevo los datos de este estudio usando otras técnicas estadísticas y llegaron a la conclusión de que la dosis de 0.001 microgramos/kg de peso corporal/día redujo significativamente el índice de la gestación, disminuyó el peso fetal y aumentó las proporciones del peso del hígado al peso corporal y la incidencia de la pelvis renal dilatada.

Vos *et al.* (1973) midieron el efecto de ocho dosis semanales administradas por sonda de 0.008; 0.04; 0.2 ó 1.0 microgramos/kg de peso corporal/semana (equivalentes a 0.0011; 0.0057; 0.029 ó 0.143 microgramos/kg de peso corporal/día), sobre la función inmunitaria en grupos de 10 cobayos Hartley hembra. Se midieron los efectos sobre la inmunidad humoral por la respuesta a una inyección subcutánea del toxoide tetánico, y la inmunidad mediada por células fue medida por la hipersensibilidad tardía a *Mycobacterium tuberculosis*. La dosis más baja que produjo una disminución en la respuesta inmunitaria fue de 0.0057 microgramos/kg de peso corporal/día, con un nivel sin efecto de 0.0011 microgramos/kg de peso corporal/día.

3.1.2. Inhalatoria.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos sobre la toxicidad subcrónica por inhalación de la 2,3,7,8-TCDD.

TABLA 3-1
Efectos de la exposición oral subcrónica a la 2,3,7,8-TCDF*

Especie	Dosis ug/kg/día	Duración de exposición	Nivel de efectos	Puntos terminales	Referencia
Rata	0.01	13 semanas	NOAFI	Disminución del peso corporal	Kociba <i>et al.</i> 1976
Rata	0.1	13 semanas	LOAEL	Disminución del peso corporal	Kociba <i>et al.</i> 1976
Rata	0.07	13 semanas	NOAEL	Hepatitis tóxica	NTP, 1980
Rata	0.14	13 semanas	LOAFEL	Hepatitis tóxica	NTP, 1980
Rata	1.0	30 días	NOAEL	Disminución del peso corporal	Harris <i>et al.</i> 1973
Rata	0.71	6 semanas	NOAEL	Disminución del peso corporal	Harris <i>et al.</i> 1973
Rata	0.1	30 días	LOAEL	Trombocitopenia	Zinkl <i>et al.</i> 1973
Rata	0.71	6 semanas	LOAEL	Disminución del peso corporal y peso del timo	Vos <i>et al.</i> 1973
Rata	0.001	3 genera- ciones	LOAEL ^b	Disminución del peso corporal, la fertilidad y la supervivencia fetal	Murray <i>et al.</i> 1979
Ratón	0.014	13 semanas	LOAEL	Hepatitis toxica	NTP, 1980
Ratón	0.71	4 semanas	NOAFI	Porfiria	Goldstein <i>et al.</i> 1978
Ratón	3.57	4 semanas	LOAFI	Porfiria	Goldstein <i>et al.</i> 1978
Ratón	5.0	4 semanas	LOAFI	Disminución del peso del timo y de la respuesta de huesped contra injerto	Vos <i>et al.</i> 1973
Ratón	0.14	4 semanas	LOAFI	Disminución de la resistencia a <i>Salmonella</i>	Thippen <i>et al.</i> 1975
Ratón	0.21	4 semanas	LOAEL	Aumento en la susceptibilidad endotoxica (<i>E. coli</i>)	Vos <i>et al.</i> 1978

TABLE 3-1 (continuación)

Especie	Dosis ug/kg/dia	Duración de exposición	Nivel de efectos	Puntos terminales	Referencia
Raton	1.3	5 semanas	LOAEL	Disminución en la respuesta al tétanos, reducción en la respuesta antigénica eritrocitaria, sensibilización al DNFB, resistencia a la infección por <i>Salmonella</i> o por <i>Listeria</i>	Hinschill <i>et al.</i> , 1980
Cobayo	0.0011	8 semanas	NOAEL	Disminución en el peso corporal y tímico, hipersensibilidad a la tuberculina	Vos <i>et al.</i> , 1973
Cobayo	0.0057	8 semanas	LOAEL	Disminución en el peso corporal y tímico, hipersensibilidad a la tuberculina	Vos <i>et al.</i> , 1973

^aFuente: U.S. EPA, 1984b

^b Señalada como NOAEL por Murray *et al.* (1979); considerada como LOAEL por Nisbet y Paxton (1982) en una reevaluación de los datos. DNFB = 2,4-dinitro, 1-fluorobenceno.

3.2. Crónica

3.2.1. Oral.

En el cuadro 3-2 se resume la toxicidad oral crónica de la 2,3,7,8-TCDD. En ratas, los NOAEL para la toxicidad hepática se observaron con dosis de 0.001 (Kociba *et al.*, 1978, 1979) y 0.0014 mg/kg/día (Goldstein *et al.*, 1982; NTP, 1980). Estos niveles dieron como resultado evidencia de toxicidad hepática en ratones (NTP, 1980; Toth *et al.*, 1978, 1979). Se consideraron como LOAEL en ratas los niveles de la 2,3,7,8-TCDD en los rangos de 0.007 a 0.71 mg/kg/día (Goldstein *et al.*, 1982; King y Roesler, 1974; Kociba *et al.*, 1978, 1979; NTP, 1980; Cantoni *et al.*, 1981).

Toth *et al.* (1978, 1979) administraron dosis semanales de 0.0; 0.007; 0.7 ó 7.0 microgramos/kg de peso corporal/semana de 2,3,7,8-TCDD (PPT = 0.0; 0.001; 0.1 ó 1.0 microgramos/kg de peso corporal/día de 2,3,7,8-TCDD) a ratones suizos macho en alimentación por sonda a lo largo de 104 semanas. Se observaron dermatitis y amiloidosis renal, esplénica y hepática con todas las dosis. Por lo tanto, con este estudio se estableció un LOAEL de 0.001 microgramos/kg de peso corporal/día.

3.2.2. Inhalatoria

No se localizaron datos pertinentes de la toxicidad por inhalación crónica de la 2,3,7,8-TCDD en animales de experimentación, en la literatura disponible. Se han mencionado los efectos de la exposición ocupacional y ambiental de humanos a esta sustancia, en diversos estudios de casos clínicos y de estudios epidemiológicos (U.S. EPA, 1984a,b,c, 1985). Es probable que la exposición en estos casos haya sido principalmente por las vías inhalatoria y dérmica. Los efectos principales que se mencionan son de cloracné, neuropatía periférica, fatiga, irritación de los ojos, cefalea y posible aumento en las incidencias de defectos congénitos y tumores. En ninguno de estos estudios se señala información sobre dosis-respuesta.

3.3. Teratogenicidad y otros efectos sobre la reproducción.

3.3.1. Oral.

La teratogenicidad del 2,4,5-T contaminado por la 2,3,7,8-TCDD ha sido tema de estudio de diversos investigadores (cuadro 3-3). Otros investigadores estudiaron los efectos de la 2,3,7,8-TCDD purificada (cuadro 3-4). Neubert y Dillmann (1972) informaron de una DE₅₀ de 4,6 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal para producir paladar hendido en ratones. Smith *et al.* (1976) informan

TABLA 3-2

Efectos de la exposición oral crónica a la 2,3,7, 8-TCDD*

Especie	Dosis ug/kg/día	Duración de exposición (semanas)	Nivel de efectos	Puntos terminales	Referencia
Rata	0,0014	16	NOAFI	Niveles altos de porfirina	Goldstein <i>et al.</i> , 1982
Rata	0,014	16	LOAFI	Niveles altos de porfirina	Goldstein <i>et al.</i> , 1982
Rata	0,014	28	LOAFI	cambios adiposos del hígado, disminución del peso corporal	King y Roesler, 1974
Rata	0,001	104	NOAFI	cambios degenerativos y necrosis del hígado	Kochha <i>et al.</i> , 1978, 1979
Rata	0,01	104	LOAFI	cambios degenerativos y necrosis del hígado	Kochha <i>et al.</i> , 1978, 1979
Rata	0,0014	104	NOAFI	hepatitis tóxica	NIP, 1980
Rata	0,007	104	LOAFI	hepatitis tóxica	NIP, 1980
Rata	0,71	45	LOAFI	porfirina	Cantoni <i>et al.</i> , 1981
Rata	0,0071	45	LOAFI	inducción de enzimas hepáticas	Cantoni <i>et al.</i> , 1981
Ratón	0,0014	104	LOAFI	hepatitis tóxica	NIP, 1980
Ratón	0,001	104	LOAFI	dermatitis y amiloidosis	Toth <i>et al.</i> , 1978, 1979

* Fuente: U.S. EPA, 1984b

TABLA 3-3

Estudios sobre los posibles efectos teratogénicos del 2,4,5-T contaminado con 2,3,7,8-TCDD*

Especies/ cepa	Via/ vehículo	Forma de 2,4,5-T	Nivel de TCDD	Dosis diaria	Día de trata- miento	Días de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratones/ NMRI	aceite de colza	ácida	<0,02 ppm (Muestra A)	8; 15; 30; 45; 60; 90 y 120 mg/kg	6 a 15	18	No hubo efec- tos tóxicos; disminución del peso ma- terno con do- sis de 90 mg/kg o más	Aumento significativo en la incidencia de paladar hendido con dosis \geq 30 mg/kg (ver detalles adi- cionales en el texto). Disminución significa- tiva ($p < 0,005$) con todos los niveles de dosis.	Neubert y Dillman, 1972
	aceite de colza	ácida	0,05 0,02 ppm (Muestra B)	30; 60 y 90 mg/kg	6 a 15	18	No hubo efec- tos tóxicos; disminución del peso ma- terno con 90 mg/kg	Aumentos en la inciden- cia del paladar hendido con 60 y 90 mg/kg; sig- nificativos ($p < 0,005$) con todos los niveles de dosis.	
	aceite de colza	ácida	NR (Muestra C)	90 mg/kg	6 a 15	18	No hubo efec- tos tóxicos pero disminu- yó el peso materno	Aumento en la inciden- cia de paladar hendido; disminución significa- tiva ($p < 0,005$) en el peso fetal.	
	aceite de colza	butil- éster	NR	12 y 17 mg/kg	6 a 15	18	No hubo efec- tos tóxicos	Disminución significa- tiva en el peso fetal pero sin efecto sobre la mortalidad; aumento en la frecuencia de paladar hendido similar a la encontrada con el ácido (ver texto).	

TABLA 3-3 (continuación)

Especies/ cepa	Via/ vehículo	Forma de la 2,4,5-T	Nivel de la TCDD	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratones/ NMRI	NR	ácida	0.05-0.02 ppm	20; 35; 60; 90 y 130 mg/kg	6 a 15	NR	Efectos tó- xicos obser- vados con 90 y 130 mg/kg	Aumentos en los porcen- tajes de resorpciones o muertes fetales con 90 y 130 mg/kg, aumentos en las incidencias de paladar hendido y de retrasos del desarrollo óseo con 35 mg/kg o más	Roll, 1971
Ratones/ CD-1	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	ácida	0.05 ppm	115 mg/kg	10 a 15	18	Sin efecto significativo sobre el aumen- to de peso o las proporciones de peso del hígado sobre el corporal	Sin efecto sobre la mor- talidad o el peso feta- les, pero con aumento en la incidencia de paladar hendido.	Courtney 1977
Ratones/ C57B1/6	miel:agua (1:1)	ácida	30 ppm	46.4 y 113 mg/kg	6 a 14	18	NR	Aumentos significativos (p < 0.01) en la inciden- cia de paladar hendido en el grupo de dosis alta y de quistes renales en ambos grupos de dosis; tam- bién hubo aumento de la mortalidad fetal en el grupo de dosis alta.	Courtney <i>et al.</i> , 1970a,b
Ratones/ AKR	miel:agua (1:1)	ácida	30 ppm	113 mg/kg	6 a 15	19	Aumento en la proporción de peso del hígado sobre el corpora- l	Aumentos significativos (p < 0.05) en la inciden- cia de paladar hendido y mortalidad fetal.	Courtney <i>et al.</i> , 1970a,b

TABLA 3-3 (continuación)

Especies/ cepa	Via/ vehículo	Forma de	Nivel de TCDD	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratas/ Sprague- Dawley (grupos de 25 ratas)	sonda/ hidroxi- propil- metil- celulosa	2.4.5-T ácida	0.5 ppm	1; 3; 6; 12 ó 24 mg/kg/ día	6 a 15	20	Sin efecto sobre el peso corporal y sin signos observables de toxicidad	Disminución leve pero estadísticamente signifi- cativa (p<0.05) en las implantaciones y el tamaño de las camadas. Solo en el grupo de dosis bajas; sin efectos terato- génicos francos con base en el examen detallado del grupo control y el grupo de dosis de 24 mg/kg. El único efecto observado fue un aumento en la incidencia de osificación parcial de la quinta parte del esternón	Innerson <i>et al.</i> , 1970, 1971 N.B. Esta al parecer es la publi- cación com- pleta del re- sumen de Thompson <i>et al.</i> , 1971
Ratas/ Wistar	sonda/ gelatina acuosa o aceite de maíz	ácida	0.5 mg/kg	25; 50; 100 ó 150 mg/kg /día	6 a 15	22	Algo de mortali- dad materna y disminución del aumento de peso corporal con 150 mg/kg; sin signos de toxicidad con 100 mg/kg o menos NR	Disminución del peso fetal, y aumentos de la mortali- dad fetal y las anomalías óseas con 100 o 150 mg/kg; sin efecto significativo con los dos niveles de dosis más bajos.	Khara y McKinley, 1972, Khara <i>et al.</i> , 1971, 1971
	sonda/ gelatina acuosa o aceite de maíz	butil- éster	0.5 mg/kg	50 ó 150 mg/kg/día	6 a 15	22	NR	Sin efectos significativos sobre la mortalidad o el peso fetal, o la inci- dencia de anomalías.	Khara y McKinley, 1972, Khara <i>et al.</i> , 1971

TABLA 1-1 (continuación)

Especies/ cepa	Via/ vehículo	Forma de la 2,4,5-T	Nivel de la TCDD	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratas/ Holtzman	sonda/ solución de miel:agua (1:1)	ácida	30 ppm	4,6; 10,0 y 46,4 mg/kg/ día	10 a 15	20	NR	Aumentos significativos (p < 0,01) en la morta- lidad fetal con los dos niveles de dosis más altos, con las dosis, en el por- centaje de fetos anor- males por camada; alta incidencia de quistes re- nales en los grupos tratados	Courtney <i>et</i> <i>al.</i> , 1970a,b
Ratas/ CD	sonda/ solución de sacarosa al 15%	ácida	0,5 ppm	10,0; 21,5; 46,4 y 80,0 mg/kg/día	6 a 15	20	Disminución del aumento de peso materno con las dos do- sis más altas (p < 0,05) y aumento en la proporción de pe- so fetal sobre corporal con el nivel de dosis más alto. (p < 0,05)	Aumento en la incidencia de anomalías renales pero sin aumento en la de pala- dar hendido.	Courtney y Moore, 1971
Ratas/ Sprague- Dawley	sonda/ metocelu- losa	ácida	0,5 ppm	50 mg/kg	6 a 15	NS	Sin efecto sobre la morta- lidad o el au- mento de peso	Sin efecto significativo sobre la mortalidad o el peso fetal, aumento significativo (p < 0,05) la incidencia de retrasos de la osificación.	Sparschu <i>et</i> <i>al.</i> , 1971a

TABLA 3-3 (continuación)

Especies/ cepa	Via/ vehículo	Forma de la 2,4,5-T	Nivel de la TCDD	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
	sonda/ metocelu- losa	ácida	0,5 ppm	100 mg/kg	6 a 10	NS	Aumento en la mortalidad y disminución del aumento de peso	Aumento en la incidencia de osificación deficiente o retrasada y de mal- alineación del esternón (p = 0,05).	Sparschu <i>et al</i> 1971a.
Hamsters simos/ <i>Mexicri- cetus citratus</i>	sonda/ acetona; aceite de maíz; car- boximetil- celulosa en propor- ción de (1:5,8:10)	ácida	<0,1 a 4,5 ppm	20; 40; 80 ó 100 mg/kg	6 a 10	14	NS	Aumentos, relacionados con las dosis, en la mortalidad fetal, hemorragias in- testinales y anormali- dades fetales	Collins <i>et al</i> 1971

* Fuente: U.S. EPA, 1985.

NS - No especificado; NR - No referido.

TABLE 3-4

Estudio de los posibles efectos teratogénicos y sobre la reproducción de la 2,3,7,8-TCDD^a

Especie/ cepa	Vehículo	Compuesto	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratones/ C57B1/6 AKR	DMSO o agua miel (1:1)	2,4,5-T con 30 ppm de TCDD	21.5; 46.4 113 mg/kg ó 9 a 17	6 a 14 ó 9 a 17	19 ^b	Aumento en la pro- porción del peso del hígado sobre el cor- poral	Muerte fetal, pala- dar hendido, quis- tes renales	Courtney <i>et</i> <i>al.</i> , 1970a,b
Ratones/ CD-1 DBA/2J C57B1/6J	DMSO	2,3,7,8- TCDD	0.5; 1 ó 3 ug/kg	6 a 15	17 ^b ó 18	Aumento en la pro- porción del peso hígado sobre el corporal	Paladar hendido, anomalías renales	Courtney y Moore, 1971
Ratones/ C57B1/6J	acetona: aceite de maíz (1:9)	2,3,7,8- TCDD	1 ó 3 ug/kg	10 a 13 ó 10	18 ^b	Ninguno mencionado	Paladar hendido, anomalías renales	Moore <i>et</i> <i>al.</i> , 1973
Ratones/ CD-1	DMSO o aceite de maíz	2,3,7,8- TCDD	25; 50; 100; 200 ó 400 ug/kg	7 a 16	18 ^b	Aumento en la pro- porción del peso del hígado sobre el corporal	Paladar hendido, hidronefrosis rena- les, hidrocefalos, ojos abrietos, edema, petequias	Courtney, 1976
Ratones/ CF-1	aceite de maíz:ace- tona (98:2)	2,3,7,8- TCDD	0.001; 0.01; 0.1; 1.0 ó 3.0 ug/kg	6 a 15	18 ^b	Ninguno mencionado	Paladar hendido, pelvis renal dila- tada	Smith <i>et</i> <i>al.</i> , 1976
Ratones/ NMRI	aceite de colza	2,3,7,8- TCDD	0.3; 3.0; 4.5 ó 9.0 g/kg	6 a 15	18	Ningun efecto obser- vado	Fetocida en la do- sis alta, paladar hendido con dosis de 4.5 ug/kg o más	Neubert y Dhillman, 1972
Ratas/ CD	DMSO	2,3,7,8- TCDD	0; 0.05 ó 2.0 ug/kg	6 a 15, 9 y 10 ó 13 y 14	20 ^b	Ninguno mencionado	Malformaciones re- nales con ambos ni- veles de dosis	Courtney y Moore, 1971

TABLA 3-4 (continuación)

Especie/crpa	Vehículo	Compuesto	Dosis diaria	Días de tratamiento	Día de observación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratas/Sprague-Dawley	aceite de maíz/acetona	2,3,7,8-TCDD	0; 0,03; 0,125; 0,5; 2,0 y 8,0 ug/kg	6 a 15	20 ^b	Hemorragia vaginal con 2,0 y 8,0 ug/kg	Hemorragia intestinal con 0,125 y 0,5 ug/kg; muerte fetal con dosis más altas; edema subcutáneo	Sparschu <i>et al.</i> , 1971b
Ratas/Wistar	aceite de maíz/ani-sol	2,3,7,8-TCDD	0,0; 0,125; 0,25; 1; 2; 4, 8 ó 16 ug/kg	6 a 15	22	Intoxicación materna con dosis mayores de 1 ug/kg	Aumento en la mortalidad fetal observado con 1 ug/kg ó más; edema subcutáneo y hemorragias en los grupos de 0,25 ug/kg	Khera y Ruddick, 1973
Ratas/Sprague-Dawley	aceite de maíz/acetona	2,3,7,8-TCDD	0,1; 0,5 ó 2,0 ug/kg	1 a 3	21	Disminución del aumento de peso corporal en el grupo de dosis altas	Disminución del peso fetal en los grupos de 0,5 y 2,0 ug/kg; quistes renales y pelvis renal dilatada en el de 2 ug/kg	Glavani <i>et al.</i> , 1982a
Ratas/Sprague-Dawley	dieta	2,3,7,8-TCDD	0,001; 0,01 y 0,1 ug/kg ^c	durante la gestación	post-parto	Baja fertilidad y disminución del peso corporal con 0,01 y 0,1 ug/kg dilatación de la pelvis renal	Baja supervivencia con 0,01 y 0,1 ug/kg; disminución del peso corporal con 0,01 ug/kg; pelvis renal poco dilatada con 0,001 ug/kg	Murray <i>et al.</i> , 1979

TABLA 3-4 (continuación)

Especie/ cepa	Vehículo	Compuesto	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Conejos/ Nueva Zelanda	aceite de maiz:ace- tona (9-1)	2,3,7,8- TCDD	0,0; 0,1; 0,25; 0,5 y 1,0 ug/kg	6 a 15	28	Intoxicación materna con dosis de 0,25 ug/kg y mayores	Aumentos en costo- llas supernumerarias y anomalías de te- jido blando total	Clayton <i>et al.</i> , 1982 ^b
Monos/ Rhesus	dieta	2,3,7,8- TCDD	8,6 pg/kg/ día	7 meses antes y durante la ges- tación	al térmi- no de la gestación	6 de 8 concibieron, niveles séricos nor- males de estradiol y progesterona	3 de 8 nacimientos normales	Allen <i>et al.</i> , 1979
Monos/ Rhesus	dieta	2,3,7,8- TCDD	55,7 pg/kg/ día	7 meses antes y durante la ges- tación	al térmi- no de la gestación	3 de 8 concibieron; disminución en las concentraciones seri- cas de estradiol y progesterona	1 de 8 nacimientos normales	Allen <i>et al.</i> , 1979

^a Fuente: U.S. EPA, 1985.

^b Se designó como día 0 al primero de la gestación.

^c No se definieron específicamente las anomalías renales.

^d Se designó como día 1 al primero de la gestación.

^e Se interrumpió el nivel de dosis alta (0,1 ug/kg/día) a causa de la muy baja fertilidad en adultos

DMSO = dimetilsulfóxido.

de una dosis oral efectiva mínima de 1.0 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día para la producción de efectos teratogénicos en ratones CF-1. Las ratas son menos sensibles a los efectos teratogénicos de esta sustancia, aunque se han observado efectos fetotóxicos significativos con dosis de 1.0 microgramos/kg de peso corporal/día y mayores (Giavini *et al.*, 1982a, 1983; Khera y Ruddick, 1973; Khera *et al.*, 1971; Khera y McKinley, 1972).

Se investigaron los efectos teratogénicos y en la reproducción de dosis bajas de la 2,3,7,8-TCDD en un estudio de reproducción de tres generaciones en que se usaron 16 machos y 32 hembras de ratas Sprague-Dawley/generación (Murray *et al.*, 1979). Estos autores llegaron a la conclusión de que dosis de 0.01 ó 0.1 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día dieron por resultado disminución de la fertilidad, tamaño de las camadas y supervivencia fetal, y que la dosis de 0.001 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día fue un NOAEL. Nisbet y Paxton (1982) analizaron de nuevo estos datos usando métodos estadísticos diferentes y sacaron en conclusión que una dosis de 0,001 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día redujo significativamente el índice de la gestación y los pesos fetales, y además de aumentar las proporciones peso del hígado a peso corporal y la incidencia de pelvis renal dilatada.

3.3.2. Inhalatoria.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos acerca de la teratogenicidad u otros efectos sobre la reproducción de la inhalación de la 2,3,7,8-TCDD en animales de experimentación. Diversos investigadores han estudiado la incidencia de los defectos de nacimiento en áreas en que se ha liberado accidentalmente la 2,3,7,8-TCDD o se ha rociado el 2,4,5-T contaminado con la 2,3,7,8-TCDD (U.S. EPA, 1979; Hanify *et al.*, 1981, Field y Kerr, 1979; Nelson *et al.*, 1979; Thomas, 1980; Department of Health of New Zealand, 1980; McQueen *et al.*, 1977; Aldred, 1978; Townsend *et al.*, 1982; Bonaccorsi *et al.*, 1978; Bisanti *et al.*, 1980; Reggiani, 1980). Los individuos estudiados probablemente estuvieron expuestos a la sustancia por varias vías (inhalatoria, dérmica, oral). No se pudo identificar en forma inequívoca a la 2,3,7,8-TCDD como causa, incluso en los estudios en que hubo una correlación positiva entre la inhalación y los defectos de nacimiento o abortos.

3.4. Interacciones tóxicas.

La 2,3,7,8-TCDD es un potente inductor enzimático y, como tal, podría interactuar con una amplia variedad de xenobióticos. Estas interacciones darían por resultado la inhibición o la potenciación de

los efectos biológicos de los compuestos que son sustratos de tales enzimas. Así, el tratamiento previo con la 2,3,7,8-TCDD altera el metabolismo y reduce el potencial carcinogénico del benzo[a]pireno (Boobis y Nebert, 1976; Berry *et al.*, 1976; Uotila *et al.*, 1978), y también se ha demostrado que modifica el metabolismo de la aflatoxina B (Gurtoo, 1980), las nitrosaminas (Scarpelli *et al.*, 1980), la N-2-fluorinilacetamida (DiGiovanni *et al.*, 1979), el 3,4-diaminisol (Reddy *et al.*, 1980) y el 7,12-dimetilbenz[a]-antraceno (DiGiovanni *et al.*, 1979). El tratamiento previo con la 2,3,7,8-TCDD alteró significativamente los efectos de los anestésicos zoxazolamina y hexabarbitona en ratas (Greig, 1972).