

DIOXINAS

Autor Vicente Soriano Ibáñez

- Antecedentes y prolegómenos
- Carectización
- Efectos de las dioxinas

- Bioquímica
- Nota final
- Bibliografía

ANTECEDENTES Y PROLEGOMENOS

La primera dioxina clorada fue sintetizada en 1872 por Merz y Weith, pero su estructura no se conoció hasta 1957 [1],[2]. En este mismo año se efectuó la síntesis de la 2,3,7,8 tetraclorodibenzodioxina [3]. En ambos casos los técnicos de laboratorio fueron hospitalizados.

La historia de los efectos de las dioxinas a gran escala sobre la salud, comienza en 1949 con la explosión ocurrida en la planta química de Montesanto en Nitro, Virginia, donde se fabricaba el herbicida 2,4,5 triclofenol.

La utilización de agentes defoliantes durante la guerra de Vietnam, establecía una causalidad directa entre dioxinas y determinadas patologías. En 1994 las autoridades norteamericanas aceptaron la relación entre nueve patologías (cancer no), y la exposición a defoliantes. Diez años antes, en 1984, las siete empresas fabricantes de los productos utilizados en Vietnam, llegaron a un acuerdo con los veteranos: 180 millones de dólares a cambio de que estos renunciasen a todo tipo de acción judicial posterior [4],[5].

Durante 1968 en Yusho, Japón, 2000 personas sufrían envenenamiento por el consumo de aceite de arroz contaminado por dioxinas [6].

En 1976 en Seveso, Italia, se produjo la liberación masiva de una nube tóxica que contenía dioxinas. El accidente tuvo lugar en la planta industrial de ICMESA de la empresa Hoffman-La Roche. Se produjeron numerosas víctimas. Mató a 73.000 animales domésticos y obligó a la evacuación de 700 personas.

En febrero de 1999 en Belgica, aparece un nuevo episodio relacionado otra vez, con la contaminación de alimentos destinados al consumo humano, "las dioxinas de los huevos". En esta ocasión el origen se encuentra en la contaminación de piensos destinados al cebado de pollos.

En todos los casos citados, el patrón de presencia de las diferentes dioxinas, es muy similar: 2,3,7,8 TCDF; 1,2,3,7,8 PCDF; 2,3,4,7,8 PCDF; 1,2,3,4,7,8 HCDF y 2,3,7,8 TCDD. Todos los compuestos tienen cloradas las posiciones 2,3,7 y 8. El mencionado patrón es virtualmente idéntico en el caso del aceite de arroz de Yusho y en los huevos belgas [7].

CARACTERIZACION

Las dioxinas pertenecen al grupo genérico de los organoclorados que comprende a unos 11.000 compuestos. Son compuestos aromáticos tricíclicos y halogenados, derivados del núcleo de la dibenzo-p-dioxina. La más conocida de todas ellas es la 2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina. Existen otros grupos químicamente relacionados y que frecuentemente aparecen asociados a las dioxinas, son los policlorodibenzofuranos y policlorobifenilos .

Existen 75 congéneres teóricos clorados para las dibenzodioxinas, 135 para los dibenzofuranos y 209 para los bifenilos. La toxicidad de los diferentes congéneres es función de las posiciones cloradas, siendo unos treinta de todos ellos

los que mayor riesgo implican[8].

Son compuestos muy estables. Tienen una elevada liposolubilidad, asociándose a grasas, aceites y disolventes orgánicos, lo que facilita su bioacumulación. Son termoestables. Poseen una baja presión de vapor pero son fotolábiles. Los métodos analíticos basicamente utilizados son la cromatografía de gases y la espectrometría de gases [8],[9],[10].

A pesar de la capacidad de las dioxinas para iniciar el metabolismo de otros muchos compuestos, las TCDD tiene una semivida estimada en el organismo de entre cinco y once años, lo que constituye un motivo de preocupación adicional [11],[12]. Las semividas calculadas entre diferentes especies son discrepantes[8].

La capacidad de absorción oral es muy elevada, situándose en medio lipídico en el 90% . Tambien es elevada la absorción pulmonar, la placentaria y la ocurrida durante la lactancia. Por el contrario la difusión cutánea está muy restringida [12].

Se originan de modo habitual en la incineración de los residuos urbanos y hospitalarios, en la fabricación de papel, en la industria del cemento, en la fabricación de herbicidas y defoliantes, en la producción de metales a alta temperatura y en la fabricación del PVC. Tambien se generan durante los procesos de combustión del caucho y de los productos petrolíferos , incluyendo los gases procedentes de motores de gasolina con o sin plomo, con o sin convertidores catalíticos y Diesel [8],[12].

Todos ellos, excepto los policlorobifenilos (que son obtenidos industrialmente con fines bien determinados), aparecen como contaminantes rutinarios en cualquier síntesis orgánica cuyos sustratos iniciales contengan 2,4,5 triclorofenol.

EFFECTOS DE LAS DIOXINAS

El efecto de las dioxinas dista mucho de ser conocido en su totalidad. En intoxicaciones agudas aparecen cuadros de cefalea intensa, alteraciones digestivas y cutáneas, dolores musculares

y articulares, así como una variedad de alteraciones enzimáticas, neurológicas y psiquiátricas[12].

A medio y largo plazo, el conocimiento de los efectos de las dioxinas es precario. Las dosis soportadas, la cronicidad de las mismas y los efectos producidos en las diferentes especies estudiadas son confusas, a pesar del cúmulo de iniciativas desarrolladas por entidades y organizaciones de toda condición.

Datos epidemiológicos indican que la exposición a elevadas dosis puede producir un incremento del 40% en el riesgo relativo de varios tipos de cancer. No obstante no puede descartarse la participación de otros factores[12].

Algunos de los efectos encontrados en la bibliografía se muestran a continuación:

- Cancer respiratorio, cancer de próstata, mieloma múltiple, sarcoma de tejido blanco, linfoma no Hodkin, hepatocarcinoma solo en presencia de estrógenos, lesiones de timo y hepáticas, defectos congénitos y depresión del sistema inmunológico [1],[5],[8],[11],[13],[14],[15],[16].

- Cloracné desfigurante [5],[11],[12],[14],[15].

- Alteraciones del crecimiento y de la diferenciación dérmica [11],[12],[14].

- Afecciones cardiovasculares [12],[13],[17],[18],[19],[20],[21].

- Cambios degenerativos del esqueleto y del músculo cardiaco [7]. Las lesiones asemejan la "enfermedad edematosa de pollo" descrita ente 1950 y 1970 [22].

- La 2,3,4,8 TCDD mantiene interacciones con el sistema endocrino. Se observan alteraciones relacionadas con hormonas tiroideas circulantes y disfunciones de la actividad espermatogénica [8],[12],[14],[23].

- TCDD presenta actividad antiestrogénica en cultivos de células de cancer mamario [8],[14],[23].

-
TCDD es un potente inductor de enzimas microsómicas dependientes del citocromo

-
P 450 [8],[17],[20],[23].

-
Hipertrigliceridemia, hiperglucemia e incremento de gammaglutamil transpeptidasa[12].

-
Endometriosis [13].

BIOQUIMICA

La potencia de las dioxinas es un reflejo directo de su capacidad de enlazarse con un receptor nuclear. El complejo receptor-dioxina AhR – receptor de hidrocarburos aromáticos- se encuentra asociado a una segunda proteína Arnt. Este sistema parece actuar interaccionando con las zonas promotoras de una serie de genes, induciendo la transcripción de los mismos. El mejor conocido de ellos es el citocromo P 450 [11].

El citocromo P 450 es usualmente conocido como citocromo M. Es miembro de un subgrupo aparentemente único, tiene unido un átomo de azufre entre el átomo de hierro y él mismo [24].

La proteína del citocromo P 450 funciona desintoxicando las células. Estas enzimas ayudan a descomponer las grasas, pero el aumento de niveles de la enzima conduce a la formación de compuestos peligrosos [11].

P450 participa en diversas actividades enzimáticas: monooxigenasa E.C. 1.14.14.1; canfor 5-monooxigenasa E.C. 1.14.15.1; alcanol 1-monooxigenasa E.C. 1.14.15.3; esteroide 11-beta monooxigenasa E.C. 1.14.15.4; colesterol monooxigenasa E.C. 1.14.15.6 [24].

DATABASE CODE CP11_HUMAN

512 AMINOACIDOS

58,10 KDA.

En la mayor parte de las arterias basales, una significativa dilatación del endotelio dependiente de varios estímulos persiste después de la inhibición por la óxido nítrico sintetasa y ciclooxigenasa. Esta dilatación está precedida por una hiperpolarización endotelio dependiente de las células musculares lisas vasculares, que son sensibles a una combinación del canal calcio dependiente del potasio, inhibido por caribdotoxina y apamina, y mediado por un presunto no identificado "factor hiperpolarizante endotelio derivado"(EDHF) [18],[19]. La inducción del citocromo P450 2C8/34 en células endoteliales de la arteria coronaria porcina nativa aumenta la formación del ácido 11,12 epoxieicosatrienóico (un derivado del ácido araquidónico), así como hiperpolarización mediada por EDHF y relajación.

Los datos de la producción endotelial de 11,12 EET, sugieren que EDHF por hiperpolarización mediada y relajación en arterias coronarias porcinas, puede ser selectivamente modulado por alteraciones en la expresión de la actividad de CYP 2C/34. Esto representa, la primera evidencia directa para la existencia de la síntesis de EDHF CYP dependiente en células endoteliales nativas en la circulación coronaria. Asimismo, 11,12 EET es el principal producto generado por CYP 2C en las células endoteliales, y EET activa los canales K^+-Ca^{++} -dep e hiperpolariza las células musculares lisas coronarias, siendo así el candidato para el EFHF coronario[17].

Por otro lado, la inducción de P 450 por beta-carotenos se relaciona bibliográficamente con procesos oncogénicos [25],[26]. Se ha descrito un incremento significativo en enzimas oncogénicas:

- CYP 1A $\frac{1}{2}$: activación aromática de aminas y difenilos policlorados.
- CYP 2B1: activación de olefinas y organoclorados.

- CYP 2A : activación de butadieno, hexametilfosforamida y nitrosaminas [20].

NOTA FINAL

Del cotejo entre fuentes de producción accidentales y las de producción habitual debe inferirse que, el riesgo real de contaminación es un hecho cotidiano.

Existen intereses enfrentados entre sectores sanitarios y ecologistas de un lado (sujetos del efecto) y, la industria del cloro y del tratamiento de residuos, y afines por otro (productores de la causa).

Un sorprendente estudio de la Ruhr-Universität de Bochum señala que, en un balance de masas, la cantidad de PCDD excretadas, exceden a la cantidad de las ingeridas en la dieta aproximadamente en el doble. Estos autores concluyen que las diferencias encontradas pueden estar causadas por fuentes adicionales de exposición, por formación endógena de novo o por reducción de las cantidades ingeridas y acumuladas en periodos anteriores [27],[28],[29]. La síntesis de novo no parece ser la más seductora, aunque sería factible la ingestión de precursores.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Bordado, J; Ferreira, H; Gomes, J. Dioxinas e dibenzofuranos no meio ambiente. Departamento de Engenharia Química. Instituto Superior Técnico. Av.Rovisco. Pais, 1906 Lisboa Codex (1999).

[2] Gilman, H; Dietrich, J. J.Amer.Chem.Soc., 79, 1439 (1957).

[3] Sanderman, W; Stockman, H; Casten, R. Chem. Ber., 90, 690 (1957).

[4] Catalá, J. Defoliantes sobre Vietnam (1999).

[5] Association of Birth defect Children. El agente naranja.
930 Woodcock Road, Suite 225, Orlando FL 32803. Abdc@birthdefects.org
(1999).

[6] Masuda, Y. Dioxins and Health. Vol. 1 (Ed. Schecter, A.)
633-659 Plenum, New York (1994).

[7] Bernard, A; Hermans, C; Broeckaert, F; De Pooter, G; De
Cock, A; Houins, G. Food contamination by PCBs and dioxins.
Nature. 401, 231-232 (1999).

[8] International Programme on Chemical Safety (IPCS).
Environmental Health criteria 205: Polibromated
Dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans. New@ipcs|ipcs homepage.

[9] Catálogo Supelco-Sigma-Aldrich. Supelco Park. Bellefonte,
PA 16823-0048 USA (1998).

[10] Kiss, L., et al. Simultaneous analysis of 4- and 5-series
lipoxygenase and cytochrome P450 products from different
biological sources by reversed-phase high-performance liquid
chromatographic technique. Anal.Biochem. 261,16-28 (1998).

[11] Investigación y Ciencia. 171, 32-33 (1990).

[12] Informe dioxinas . Consejo Oficial de Colegios de
Farmacéuticos. URL: www.cof.es/consejo/dioxina/htm

[13] Investigación y Ciencia. 210, 38-39 (1994).

[14] Gibbs, L., et al. Dyng from dioxins. A partir de USEPA
(1995)

[15] Travis, C; Frey, H. Science of total environment, 104, 97 (1991).

[16] Vartiainen, T; Liimatainen, A; Kauranen, P. Science of total environment, 62, 75 (1987).

[17] Fisslthaler, B; Popp, R; Kiss, L; Potente, M; Harder, D; Fleming, I.&Busse, R. Cytochrome P450 2C is an EDHF synthase in coronary arteries. Nature vol 401, 493-497 (1999).

[18] Rubanyi, G&Vanhoutte, P. Nature of endothelium-derived relaxing factor: are there two relaxing mediators?. Cir.Res, 61 SII-61SII-67 (1987).

[19] Chen, G; Suzuki, H&Weston, A. Acetylcholine releases endothelium-derived hyperpolarizing factor and EDRF from rat blood vessels. Br.J.Pharmacol. 95,1165-1174 (1988).

[20] Paolini, M; Cantelli-Forti, G; Perocco, P. Co-carcinogenic effect of carotene. Nature.I 398, 760-761 (1999).

[21] Gilbertson, M; Kubiak, T; Ludwig, J& Fox, G. J.Toxicol.Environ.Health 33, 455-520 (1991).

[22] La necessitat d'un enfocament precautori en l'ús del PVC. Informe per a la Comisió de Política de Medi Ambiente de la UB. Colectiu Universitat Verda.(1996).

[23] Study Group. The alfa-tocopherol,beta-caroteno cancer prevention. N. Engl. J. Med. 330, 1029-1035 (1994).

[24] Smith, A; Datta, S; Howard Smith, G; Campbell, P; Bentley, R; Mckenzie, H. Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology. Oxford University Press. Oxford New York Tokyo (1997).

[25] Hinds, T; West, W&Knight, E. Ther. Rev., 34, 551-558 (1997).

[26] Azuine, M; Goswami, V; Kayal, J&Bhide, S. Nutr. Cancer 17, 287-295 (1992).

[27] Schrey, P; Wittsiepe, J; Mackrodt, P; Selenka, F. Human fecal PCDD/F-excretion exceeds the dietary intake. Ruhr-Universität Bochum. Institut Für Hygiene Sozial und Umweltmedizin. (1996).

[28] Jödicke, B; Ende, M; Helge, H; Neubert, D. Fecal excretion of PCDD/PCDF in a 3-month-old breast-fed infant. Chemosphere 25 (7-10), 1061-1065 (1992).

[29] McLachlan, M. Digestive tract absorption of polychlorinated dibenzo-p-dioxin, dibenzofurans, and biphenyls in a nursing infant. Toxicology and Applied Pharmacology, 123, 68-72 (1993).

BIBLIOGRAFÍA NO REFERENCIADA

[30] Fürst, P. Contribution of different pathways to human exposure to PCDDs/PCDFs. Organohalogen Compounds, 13, 1-8 (1993).

[31] Beck, H; Dross, A; Mathar, W. PCDD and PCDF exposure and levels in humans in Germany (1994).

[32] Schrey, P; Wittsiepe, J; Ewers, V; Exner, M; Selenka, F. Polychlorierte dibenzo-p-dioxine und dibenzofurane in human blut. Bundes Gesundhbl. 11, 455-463 (1993).

[33] Pöpke, O; Ball, M; Lis, A; Wuthe, J. PCDD/PCDF in humans, follow-up of background data for Germany 1994. Chemosphere 32(3), 575-582 (1996).

[34] Beck, H; Dross, A; Ende, M; Fürst, C; Fürst, P; Hille, A; Mathar, W; Wilmers, K. Polychlorierte Dibenzofurane und Dioxine in Frauen-milch-Ergebnisse von Rückstand sunter suchugen aus Deutschland. Bundesgesundhbl, 12 564-568 (1991).

[35] Ziegler, R., et al. J.Natl. Cancer Inst., 88 612-615 (1996).

[36] Omenn, G., et al. J.Natl. Cancer Inst. 88,1550-1558 (1996).

[37] Omenn, G., et al. N. Engl. J. Med. 334,. 1150-1555 (1996).

[38] Van der Berg M, Birnbaum L, Bosveld BTC, et al. Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. Environmental Health Perspective 106: 775-92 (1998).

Autor: Vicente Soriano Ibáñez .Bioquímico. Profesor de Homeostasis de la Escuela Universitaria de Enfermería. Teruel.