



ENVIRONMENTAL PROTECTION
AGENCY



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

2, 3, 7, 8

TETRACLORODIBENZO-p-DIOXINA:

EVALUACION DE EFECTOS SOBRE LA SALUD

DOCUMENTO PROVISIONAL

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**

Metepéc, México

1987

Titulo 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 Femicola
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 (q_1^*)	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:	$1,4 \times 10^{-6}$ a $1,9 \times 10^{-7}$ (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 F₀ 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 F₂ aproximadamente a los 130 días de edad produciendo las camadas F₂ y F₃, 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	NOAEL	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	LOAEL	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	NOAEL	Porfiria	Goldstein <i>et al.</i> , 1978
Ratón	3.57	4 semanas	LOAEL	Porfiria	Goldstein <i>et al.</i> , 1978
Ratón	5.0	4 semanas	LOAEL	Disminución del peso del timo y de la respuesta de huésped contra injerto	Vos <i>et al.</i> , 1973
Ratón	0.14	4 semanas	LOAEL	Disminución de la resistencia a <i>Salmonella</i>	Thigpen <i>et al.</i> , 1975
Ratón	0.21	4 semanas	LOAEL	Aumento en la susceptibilidad endotóxica (<i>E. coli</i>)	Vos <i>et al.</i> , 1978

TABLE 3-1 (continuación)

Especie	Dosis ug/kg/día	Duración de exposición	Nivel de efectos	Puntos terminales	Referencia
Ratón	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	NOAEL	Niveles altos de porfirina	Goldstein <i>et al.</i> , 1982
Rata	0,014	16	LOAEL	Niveles altos de porfirina	Goldstein <i>et al.</i> , 1982
Rata	0,014	28	LOAEL	cambios adiposos del hígado, disminución del peso corporal	King y Roesler, 1974
Rata	0,001	104	NOAEL	cambios degenerativos y necróticos del hígado	Kociba <i>et al.</i> , 1978, 1979
Rata	0,01	104	LOAEL	cambios degenerativos y necróticos del hígado	Kociba <i>et al.</i> , 1978, 1979
Rata	0,0014	104	NOAEL	hepatitis toxica	NTP, 1980
Rata	0,007	104	LOAEL	hepatitis tóxica	NTP, 1980
Rata	0,71	45	LOAEL	porfiria	Cantoni <i>et al.</i> , 1981
Rata	0,0071	45	LOEL	inducción de enzimas hepáticas	Cantoni <i>et al.</i> , 1981
Ratón	0,0014	104	LOAEL	hepatitis tóxica	NTP, 1980
Ratón	0,001	104	LOAEL	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	Vía/ 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 resorciones 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 maiz: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, 1971
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 corpor- al	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/ vehiculo	Forma de 2,4,5-T	Nivel de TCDD	Dosis diaria	Dias de tratamiento	Día de observación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratas/ Sprague-Dawley (grupos de 25 ratas)	sonda/ hidroxipropilmetilcelulosa	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 significativa ($p < 0,05$) en las implantaciones y el tamaño de las camadas, sólo en el grupo de dosis baja; sin efectos teratogénicos 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	Emerson <i>et al.</i> , 1970, 1971 N.B.: Esta al parecer es la publicación completa del resumen 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 mortalidad materna y disminución del aumento de peso corporal con 150 mg/kg; sin signos de toxicidad con 100 mg/kg o menos	Disminución del peso fetal, y aumentos de la mortalidad fetal y las anomalías óseas con 100 ó 150 mg/kg; sin efecto significativo con los dos niveles de dosis más bajos.	Khera y McKinley, 1972; Khera <i>et al.</i> , 1971
	sonda/ gelatina acuosa o aceite de maíz	butiléster	< 0,5 mg/kg	50 ó 150 mg/kg/día	6 a 15	22	NR	Sin efectos significativos sobre la mortalidad o el peso fetales, o la incidencia de anomalías.	Khera y McKinley, 1972; Khera <i>et al.</i> , 1971

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
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; aumentos, relacionados 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.
Hámsters sirios/ <i>Mesocricetus auratus</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 mortali- dad fetal, hemorragias in- testinales y anorma- lidades fetales	Collins <i>et al.</i> 1971

* Fuente: U.S. EPA, 1985.

NS = No especificado; NR = No referido.

TABLA 3-4

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

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	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 o 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 ^d	Aumento en la pro- porción del peso del hígado sobre el corporal	Paladar hendido, hidronefrosis rena- les, hidrocefalos, ojos abiertos, 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 Dillman, 1972
Ratas/ CD	DMSO	2,3,7,8- TCDD	0; 0,05 o 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/ cepa	Vehículo	Compuesto	Dosis diaria	Días de trata- miento	Día de obser- vación	Respuesta materna	Respuesta fetal	Referencia
Ratas/ Sprague- Dawley	aceite de maíz/ace- tona	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 intes- tinal con 0,125 y 0,5 ug/kg; muerte fetal con dosis más altas; edema sub- cutáneo	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 mor- talidad fetal observado con 1 ug/kg o más; edema subcutáneo y hemorra- gias en los grupos de 0,25 ug/kg	Khara y Ruddick, 1973
Ratas/ Sprague- Dawley	aceite de maíz/ace- tona	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 rena- les y pelvis re- nal dilatada en el de 2 ug/kg	Glavini <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 ges- tación	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; pel- vis renal poco di- latada 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$	6 a 15	28	Intoxicación materna con dosis de 0,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y mayores	Aumentos en costi- llas supernumerarias y anomalias de te- tejido blando total	Gilvini <i>et</i> <i>al.</i> , 1982 ^b
Monos/ Rhesus	dieta	2,3,7,8- TCDD	8,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/$ día	7 meses antes y durante la ges- tación	al térmi- no de la gestación	3 de 8 concibieron; disminución en las concentraciones séri- cas de estradiol y progesterona	1 de 8 nacimientos normales	Allen <i>et</i> <i>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 anomalias renales.

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

^e Se interrumpió el nivel de dosis alta (0,1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$) 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 B₁ (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).

4. CARCINOGENICIDAD

4.1. Datos en humanos

4.1.1. Oral.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos acerca de la carcinogenicidad oral de la 2,3,7,8-TCDD en humanos.

4.1.2. Inhalatoria.

Diversos investigadores han informado de un posible vínculo entre la exposición ocupacional o ambiental a la 2,3,7,8-TCDD y el desarrollo de tumores, en especial los sarcomas de tejidos blandos, linfomas y carcinomas en el estómago (Holden, 1979; Cook *et al.*, 1980; Moses y Selikoff, 1981; Honchar y Halpern, 1981; Cook, 1981; Thiess y Frentzel-Beyme, 1977; Axelson y Sandell, 1974; Hardell, 1977; Axelson *et al.*, 1979; Hardell y Sandstrom, 1979; Riihimake *et al.*, 1980; Axelson *et al.*, 1980; Eriksson *et al.*, 1981; Hardell *et al.*, 1981). Es probable que las vías de exposición hayan sido varias, pero cabe esperar que entre las más comunes se encuentren la dérmica y la inhalatoria. Los datos parecen ser sugestivos, pero la variedad de compuestos a que estuvieron expuestas estas poblaciones (además de la brevedad de los periodos de evaluación, la autoselección y el hecho de basarse en los recuerdos de los pacientes para determinar la exposición y las historias personales) limita la capacidad de estos estudios para relacionar en forma inequívoca la exposición a la 2,3,7,8-TCDD con la inducción de tumores en humanos.

4.2. Bioensayos

4.2.1. Orales.

En el cuadro 4-1 se resumen los datos disponibles sobre la carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD administrada por vía oral. Esta vía dio por resultado la inducción de carcinoma hepatocelular en ratones de ambos sexos y en ratas hembra (Kociba *et al.*, 1978; NTP, 1980; Toth *et al.*, 1979); la de carcinomas de células escamosas del paladar duro en ambos sexos de ratas (Kociba *et al.*, 1978) y la de adenomas de células foliculares de la tiroides en ratas macho y ratones hembra (NTP, 1980). Los estudios de Toth *et al.*, (1979) y de Van Miller *et al.*, (1977a,b) son de valor limitado para la evaluación de riesgo, por la brevedad relativa de los tiempos de exposición o el tamaño pe-

TABLA 4-1

Bioensayos de carcinogenicidad de la 2,3,7,8 TCDD administrada por vía oral*										
Vía de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Inciden- cia del tumor	Valor de p	Referencia
Sonda	ratas/ Osborne-Mendel	M	0,0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides; carcinoma de la tiroides	1 de 69	- 0,006	NTP, 1980
			0,01 ug/kg /semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	5 de 48	- 0,042	
			0,05 ug/kg /semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	6 de 50	- 0,021	
			0,5 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	adenomas de células foliculares de la tiroides, carcinoma de la tiroides	2 de 50	- 0,001	
									1 de 50	
Sonda	ratas/ Osborne-Mendel	H	0,0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado carcinoma hepatocelular	5 de 75	- 0,001	NTP, 1980
			0,01 ug/kg /semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado carcinoma hepatocelular	0 de 75		
			0,05 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maíz:ace- tona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado carcinoma hepatocelular	1 de 49	NS	
							0 de 49			
							3 de 50	NS		
							0 de 50			

TABLA 4-1 (continuación)

Vía de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Inciden- cia del tumor	Valor de p	Referencia
			0,5 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	nódulos neoplásicos del hígado carcinoma hepatocelu- lar	12 de 49 3 de 49	- 0,006	
Sonda	ratones/ B6C3F ₁	M	0,0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar	8 de 73	- 0,002	NTP, 1980
			0,01 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar	9 de 49	NS	
			0,05 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar	8 de 49	NS	
			0,5 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar	17 de 50	- 0,002	
Sonda	ratones/ B6C3F ₁	H	0,0 ug/kg/ semana	104 semanas	105 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar, adenoma de células fo- liculares de la tiroi- des	1 de 73 0 de 69	- 0,008 - 0,016	NTP, 1980
			0,04 ug/kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar, adenoma de células fo- liculares de la ti- roides	2 de 50 3 de 50	NS NS	
			0,2 ug/ kg/ semana	104 semanas	107 semanas	aceite de maiz:ace- tona (9:1)	carcinoma hepatocelu- lar, adenoma de células fo- liculares de la ti- roides	2 de 48 1 de 47	NS NS	

TABLA 4-1 (continuación)

Via de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición 2.0 ug/kg/ semana	Duración del tratamiento 104 semanas	Duración del estudio 107 semanas	Vehículo aceite de maiz:ace- tona (9:1)	Tipo de tumor	Inciden- cia del tumor	Valor de p	Referencia
							carcinoma hepatocelu- lar, adenoma de células fo- liculares de la ti- roides	6 de 47 5 de 46	- 0,014 - 0,009	
Oral	ratas/ Sprague- Dawley	M	0.0 ppm	78 semanas	95 semanas	en la die- ta	todos los tumores ^b	0 de 10	NR	Van Miller <i>et al.</i> , 1977a,b
			0.001 ppm	78 semanas	95 semanas	en la die- ta	todos los tumores ^b	0 de 10	NR	
			0.005 ppm	78 semanas	95 semanas	en la die- ta	todos los tumores ^b	5 de 10	NR	
			0.05 ppm	78 semanas	95 semanas	en la die- ta	todos los tumores ^b	3 de 10	NR	
			0.5 ppm	78 semanas	95 semanas	en la die- ta	todos los tumores ^b	4 de 10	NR	
			5.0 ppm	78 semanas	95 semanas	en la die- ta	todos los tumores ^b	7 de 10	NR	
Oral	ratas/ Sprague- Dawley	M	0.0 ug/kg/ dia	105 semanas	105 semanas	en la die- ta	carcinoma de células escamosas del pala- dar duro, carcinoma de células escamosas de la len- gua, adenoma de la corteza suprarrenal	0 de 85 0 de 85 0 de 85	NS NS NS	
			0.001 ug/ kg/dia	105 semanas	105 semanas	en la die- ta	carcinoma de células escamosas del pala- dar duro, carcinoma de células escamosas de la len- gua, adenoma de la corte- za suprarrenal	0 de 50 1 de 50 0 de 50	NS NS NS	

TABLA 4-1 (continuación)

Vía de exposición	Especie/cepa	Sexo	Dosis o exposición	Duración del tratamiento	Duración del estudio	Vehículo	Tipo de tumor	Inciden- cia del tumor	Valor de p	Referencia	
Oral	ratas/ Sprague- Dawley	M	0,01 ug/kg/ día	105 semanas	105 semanas	en la die- ta	carcinoma de células escamosas del pala- dar duro,	0 de 50	NS		
							carcinoma de células escamosas de la len- gua,	1 de 50	NS		
							adenoma de la corte- za suprarrenal	2 de 50	NS		
			0,1 ug/kg/ día	105 semanas	105 semanas	en la die- ta	carcinoma de células escamosas del pala- dar duro,	4 de 50	< 0,05		
		carcinoma de células escamosas de la len- gua,	3 de 50	< 0,05							
		adenoma de la corte- za suprarrenal	5 de 50	< 0,05							
		H	0,0 ug/kg/ día	105 semanas	105 semanas	en la die- ta	carcinoma hepatocelu- lar,	0 de 86	NS		Kociba <i>et al.</i> 1978
							carcinoma de células escamosas de la len- gua,	0 de 86	NS		
carcinoma de células escamosas de los pul- mones	0 de 86						NS				
0,01 ug/ kg/día	105 semanas						105 semanas	en la die- ta	carcinoma hepatocelu- lar,	0 de 50	
carcinoma de células escamosas de la len- gua,	0 de 50	NS									
carcinoma de células escamosas de los pul- mones	0 de 50	NS									

TABLA 4-1 (continuación)

Vía de exposición	Especie/ cepa	Sexo	Dosis o exposición 0.01 ug/kg/día	Duración del tratamiento 105 semanas	Duración del estudio 105 semanas	Vehículo en la dieta	Tipo de tumor	Inciden- cia del tumor 2 de 50	Valor de p NS	Referencia
Sonda	ratones/ suizos/H /Riop	H	0.1 ug/kg/ día	105 semanas	105 semanas	en la die- ta	carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de la len- gua,	1 de 50	NS	Toth <i>et al.</i> , 1979
							carcinoma de células escamosas de los pul- mones	0 de 50	NS	
							carcinoma hepatocelular, carcinoma de células escamosas de la len- gua,	11 de 49	0,05	
		carcinoma de células escamosas de la len- gua,	4 de 49	0,05						
		carcinoma de células escamosas de los pul- mones	7 de 49	0,05						
		tumores hepáticos ^c	7 de 38	NS						
		tumores hepáticos ^c	13 de 44	NS						
tumores hepáticos ^c	21 de 44	0,01								
Oral	ratones/ Peromys- cus po- lionotus	M	0,007 ug/ kg/semana	365 días	649 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^c	13 de 44	NS	Cocker- ham <i>et al.</i> , 1980
			0,7 ug/kg/ semana	365 días	633 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^c	21 de 44	0,01	
		7,0 ug/kg/ semana	365 días	424 días	aceite de girasol	tumores hepáticos ^c	13 de 43	NS		
		0,0012 ug/kg/día	NA	NA	suelo con- taminado	hepático	0 de 15	NS		
		H	0,0 ug/kg/ día	NA	NA	suelo con- taminado	hepático	0 de 15	NS	

^a Fuente: U.S. EPA, 1985. ^b No hubo un órgano blanco del cáncer que sobresaliera. ^c Incluye hepatomas y carcinomas hepatocelulares.
NR = No referido; NS = No fue significativo.

queño del grupo, o ambas cosas. Los estudios efectuados en ratones *Peromyscus poliontus* por Cockerham *et al.*, (1980) brindan detalles insuficientes (no se mencionan la duración del experimento y los periodos de observación). En dichos estudios se usó como vehículo al suelo y se administró una dosis baja única, con resultados negativos. Las investigaciones de Kociba *et al.* (1978) y NTP (1980) tuvieron programas de dosis suficientemente prolongados y grupos de tamaño necesario para su empleo en la evaluación cuantitativa de riesgo.

Kociba *et al.* (1978) alimentaron a 50 machos y 50 hembras de ratas Sprague-Dawley durante dos años con dosis de 0,0; 0,001; 0,01 ó 0,1 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día. El grupo control consistió en 86 machos y otras tantas hembras. La incidencia de tumores aumentó significativamente en ambos sexos, en el grupo de dosis alta ($p < 0,05$). Los tumores observados se localizaron en el paladar duro, lengua y corteza suprarrenal de los machos, y en el hígado, lengua y pulmones de las hembras. El hallazgo más común fue el carcinoma hepatocelular en las hembras, con incidencias de 0/86, 0/50, 2/50 y 11/49 en los grupos control y de dosis baja, media y alta, respectivamente.

NTP (1980) ensayó la 2,3,7,8-TCDD para determinar la carcinogenicidad en ratones B6C3F₁ y ratas Osborne-Mendel. Grupos de 50 machos e igual número de hembras recibieron la sustancia en solución de aceite de maíz:acetona (9:1) en alimentación por sonda, 2 días/semana, durante 104 semanas. Los ratones macho y las ratas macho y hembra recibieron 0; 0,01; 0,05 ó 0,5 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/semana y los ratones hembra 0; 0,04; 0,2 ó 2,0 microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/semana. Los grupos control consistieron en 75 animales tratados con el vehículo y 75 no tratados. Se observaron aumentos estadísticamente significativos en carcinomas hepatocelulares y nódulos neoplásicos en los ratones macho de dosis alta, e incremento en la incidencia de carcinomas hepatocelulares y adenomas, fibrosarcomas, linfomas histiocíticos, adenoma de las células foliculares de la tiroides y adenoma cortical o carcinomas, en las hembras de dosis alta. Ocurrió un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de adenomas de células foliculares en todos los grupos tratados de ratas macho, pero la incidencia no fue en una forma relacionada con la dosis. Entre las ratas hembra, hubo aumento significativo de la incidencia de tumores sólo en el grupo de dosis alta. En la incidencia de tumores se incluyen fibromas del tejido subcutáneo, adenomas corticosuprarrenales y carcinomas hepatocelulares y nódulos neoplásicos.

4.2.2. Inhalatoria.

No se localizaron, en la literatura disponible, datos acerca de la

carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD por inhalación.

4.3. Otros datos pertinentes.

Con unas cuantas excepciones, no se ha comprobado que la 2,3,7,8-TCDD, con o sin activación metabólica, sea mutagénica en *Salmonella typhimurium* (cuadro 4-2). Las dos pruebas que arrojaron resultados positivos con *Salmonella* corresponden a la cepa TA1532, que es particularmente sensible a las mutaciones por cambio estructural. Ha habido también resultados positivos en levaduras, tanto en ensayos *in vitro*, en que se empleó un sistema de activación metabólica, como en ensayos mediados por huéspedes (Bronzetti *et al.*, 1983). Se demostró que la 2,3,7,8-TCDD aumenta la frecuencia de mutaciones reversas en *Escherichia coli* Sd⁺ (Hussain *et al.*, 1972). Hay (1982) informó resultados positivos en la transformación de las células renales de hámsters recién nacidos, al igual que lo hacen Rogers *et al.* (1982) para las células de linfoma en ratones. Khera y Ruddick (1973) mencionan resultados negativos en el ensayo del letal dominante en que usaron ratas Wistar. Los resultados de investigaciones *in vivo*, *in vitro* y epidemiológicas respecto de aberraciones cromosómicas son contradictorios (IARC, 1977, 1982; Czeizel y Kiraly, 1976; Hay, 1978; Tenchini *et al.*, 1979; Mottura *et al.*, 1981; Green *et al.*, 1977; Green y Moreland, 1975).

4.4. Valor de la evidencia.

IARC (1982) consideró que la evidencia de carcinogenicidad en humanos era "inadecuada", que la evidencia de carcinogenicidad en animales era "suficiente" y que la evidencia de actividad en las pruebas a corto plazo era "inadecuada". La aplicación de los criterios de evaluación del peso total de la evidencia de carcinogenicidad en humanos propuesta por el Grupo de Evaluación de Carcinógenos de la EPA E.U.A. (Federal Register, 1984) indica que lo más apropiado es clasificar a la 2,3,7,8-TCDD en el Grupo B2: Probable Carcinógeno Humano.

TABLA 4-2

Resultados de los ensayos de mutagenicidad en *Salmonella typhimurium*^a

Cepas de *Salmonella typhimurium*

Tipo de ensayo	Cepas de <i>Salmonella typhimurium</i>														Referencias
	S-9	TA98	TA1530	TA1535	TA1537	TA1538	TA1532	TA1950	TA1975	TA1978	G46	TA100	TA1531	TA1534	
Prueba de manchas	+/-	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	McCann, 1978
Incorporación en placas	+/-	NT	NT	0	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	McCann, 1978
Incorporación en placas	NR	NT	NT	0	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Nebert <i>et al.</i> , 1976
Incorporación en placas	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NT	NT	Gilbert <i>et al.</i> , 1980
Fluctuación	+/-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	NT	NT	Gilbert <i>et al.</i> , 1980
Prueba de manchas	-	NT	0	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	0	NT	QR	QR	Seiler, 1973
Incorporación en placas	+	0	NT	0	0	0	NT	NT	NT	NT	NT	0	NT	NT	Geiger y Neal, 1981
Incorporación en placas	-	NT	NT	NT	0	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Geiger y Neal, 1981
Ensayo de suspensión	-	NT	0	NT	NT	NT	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	Hussam <i>et al.</i> , 1972

^a Fuente: U.S. EPA, 1984a.

^b Se realizó el ensayo bajo condiciones aeróbicas y anaeróbicas.

NT = No probado; NR = No referido; QR = Respuesta cuestionable; + = Resultado positivo; - = Resultado negativo.

5. NORMAS Y CRITERIOS REGULADORES

Canadá estableció un límite de 20 ppb de la 2,3,7,8-TCDD (20 ng/kg para peces) para los peces de valor comercial del lago Ontario que se exportan a Estados Unidos. Se eligió este límite a fin de acatar la determinación de la FDA en el sentido de que los niveles de la 2,3,7,8-TCDD menores de 25 ppb (25 ng/kg para peces) en peces no entrañan riesgos graves para la salud (Food Drug Cosmetic Law Reports, 1981).

El Comité sobre el Agua Potable y la Salud de la Academia Nacional de Ciencias (NAS, 1977) propuso una IDA de 10^{-4} microgramos de 2,3,7,8-TCDD/kg de peso corporal/día con base en un estudio de alimentación en ratas durante 13 semanas (Kociba *et al.*, 1976). Se propuso esta IDA antes de que se tuviera evidencia convincente acerca de la carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD. La EPA E.U.A. considera criterios de 1.3×10^{-7} ; 1.3×10^{-8} ó 1.3×10^{-9} microgramos de 2,3,7,8-TCDD/L (que corresponden a riesgo excesivo al cáncer de 10^{-5} , 10^{-6} ó 10^{-7} en aguas ambientales, con base en un supuesto consumo diario de 6.5 g de peces y mariscos contaminados y 2 L de agua potable (U.S. EPA, 1984b).

Kimbrough *et al.* (1983) recomiendan extraoficialmente que la limitación de la contaminación en el suelo a 1 ppm en áreas residenciales daría por resultado una ingestión de 2,3,7,8-TCDD menor de 126 pg/día, que se considera tolerable para un humano de 70 kg de peso.

El Departamento de Salud del Estado de Nueva York propuso extraoficialmente 10 ppb en peces como nivel máximo para el consumo humano sin riesgos (DEC, 1985).

6. EVALUACION DE RIESGO

6.1. Ingestión subcrónica aceptable (ISA).

Se ha demostrado que la 2,3,7,8-TCDD es carcinogénica en animales de laboratorio, y los datos son suficientes para calcular estimativamente su potencia carcinogénica. Por lo tanto, es inapropiado derivar una ISA para esta sustancia química.

6.2. Ingestión crónica aceptable (ICA)

Se ha demostrado que la 2,3,7,8-TCDD es carcinógena en animales de laboratorio, y se tienen datos suficientes para estimar su potencia carcinogénica. Por lo tanto, resulta inadecuado establecer una ICA para esta sustancia química.

6.3. Potencia carcinogénica (q_1^*)

6.3.1. Oral.

En diversos bioensayos se demostró claramente la carcinogenicidad de la 2,3,7,8-TCDD en animales de experimentación (véase el cuadro 4-1). La EPA E.U.A. (1984b) revisó en fecha reciente tales estudios. Se calcularon estimativamente los factores de potencia carcinogénica (q_1^*) a partir del estudio de Kociba *et al.*, (1978) y el bioensayo de NCI (NTP, 1980). La q_1^* más alta que se obtuvo [1.56×10^5 (mg/kg de peso corporal/día)¹] se basó en la revisión del estudio de Kociba *et al.* (1978) (U.S. EPA, 1984b). Esta q_1^* se derivó de los datos de dosis-respuesta para tumores de hígado, pulmones, paladar duro y/o cornetes nasales en ratas hembra. Los datos usados en el cálculo de esta q_1^* se presentan en el Apéndice B.

REFERENCIAS

- ALDRED, J.E. 1978. Report of the Consultative Council on Congenital Abnormalities in the Yarrow District. Minister of Health, Melbourne, Victoria, Aust. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ALLEN, J.R., D.A. Barsotti, L.K. Lambrecht y J.P. Van Miller. 1979. Reproductive effects of halogenated aromatic hydrocarbons on nonhuman primates. *Ann. NY Acad. Sci.* 320: 419-425. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- AXELSON, O. y L. Sundell. 1974. Herbicide exposure, mortality, and tumor incidence. An epidemiological investigation on Swedish railroad workers. *Work Environ. Health.* 11: 21-28. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- AXELSON, O., C. Edling, H. Kling, K. Anderson, C. Hogstedt y L. Sundell. 1979. Updating of the mortality among pesticide exposed railroad workers. *Lakrtigningen.* 76: 3505-3506. (Cited in U.S. EPA 1985.)
- AXELSON, O., L. Sundell, K. Anderson, C. Edling, C. Hogstedt y H. Kling. 1980. Herbicide exposure and tumor mortality: An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. *Scand. J. Work Environ. Health.* 6: 73-79. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BERRY, D.L., P.K. Zachariah, M.J. Namkung y M.R. Juchau. 1976. Transplacental induction of carcinogen-hydroxylating systems with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36(3): 569-584. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BISANTI, L., F. Bonetti y F. Caramaschi, et al. 1980. Experiences from the accident of Seveso. *Acta. Morphol. Acad. Sci. Hung.* 28(1-2): 139-157. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BONACCORSI, A., R. Fanelli y G. Tognoni. 1978. In the Wake of Seveso. *Ambio.* 7(5): 234-239. (Cited in US EPA, 1985.)
- BOOBIS, A.R. y D.W. Nebert. 1976. Induction and Inhibition of the formation of benzo(a)pyrene metabolites that covalently bind to DNA by inbred mice. *J. Pharmacol.* 18(2): 210. (Abstr.) (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- BRONZETTI, G., E. Zeiger, I. Lee, K. Suzuki y H.V. Malling. 1983. Mutagenicity study of TCDD and ashes from urban incinerator "in vitro" and "in vivo" using yeast D7 strain. *Chemosphere.* 12: 549-553. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- CANTONI, L., M. Rizzardini, G. Belvedere, R. Cantoni, R. Fanelli y M. Salmona. 1981. Induction of mixed-function oxidase by chronic treatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-o-dioxin in female rats. *Toxicology.* 21(2): 159-167. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COCKERHAM, L.G., A.L. Young y C.E. Thalken. 1980. Histopathological and ultrastructural studies of liver tissue from TCDD-exposed beach mice (*Peromyscus polionotus*). *J. AD-AO83 3226 DC A04/MF A01.* p.

61. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COLLINS, T.F.S., C.H. Williams y G.C. Gray. 1971. Teratogenic studies with 2,4,5-T and 2,4-D in the hamster. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 6(6): 559-567. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COOK, R.R. 1981. Dioxin, Chloracne and soft tissue sarcoma. *Lancet.* 618-619. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COOK, R.R., J.C. Townsend, M.G. Ott y L.G. Silverstein. 1980. Mortality experience of employees exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *J. Occup. Med.* 22: 530-532. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D. 1976. Mouse teratology studies with chlorodibenzo-p-dioxins. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 16(6): P674-681. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D. 1977. Prenatal effects of herbicides: Evaluation by the prenatal development index. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 6(1): 33-46. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D. y J.A. Moore. 1971. Teratology studies with 2,4,5-T and 2,3,7,8-TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20: 396-403. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D., D.W. Gaylor, M.D. Hogan y H.L. Falk. 1970a. Teratogenic evaluation of pesticides: Large-scale screening study. *Teratology.* 3: 199. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- COURTNEY, K.D., D.W. Gaylor, M.D. Hogan, M.L. Falk, R.R. Bates y I. Mitchell. 1970b. Teratogenic evaluation of 2,4,5-T. *Science.* 168: 864-866. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- CZEIZEL, E. y J. Kiraly. 1976. Chromosome examinations in workers producing Klorinol and Bvinol (Hung.) *In: The Development of a Pesticide as a Complex Scientific Task.* L. Banki, Ed. Budapest. *Medicina.* P. 239-598. (Cited in IARC, 1982.)
- DEC (Department of Environmental Conservation, New York State). 1985. Draft environmental impact statement for proposed policy on contaminants in fish. Prepared by Department of Environmental Conservation. Division of Fish and Wildlife. Bureau of Environmental Protection, Albany, New York.
- DEPARTMENT OF Health. New Zealand, 1980. Report to the Minister of Health of an investigation into allegations of an association between human congenital defects and 2,4,5-T spraying in and around teKuiti. *New Zealand Med. J.* p. 324-315. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- DIGIOVANNI, J., D.L. Berry, T.J. Slaga, A.H. Jones y M.R. Juchau. 1979. Effects of pretreatment with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the capacity of hepatic and extrahepatic mouse tissues to convert procarcinogens to mutagens for *Salmonella typhimurium* auxotrophs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50(2): 229-239. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- EMERSON, J.L., D.J. Thompson, C.G. Gerbig y V.B. Robinson, 1970. Teratogenic study of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 17: 317. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- EMERSON, J.L., P.V. Thompson, D.J. Thompson, R.J. Strebing C. G. Gerbig y B. Robinson, 1971. Teratogenic studies of 2,4,5-T in the rat and rabbit. *Food. Cosmet. Toxicol.* 9:395-404. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ERIKSSON, M., L. Hardell, N. O'Berg, T. Moller y O. Axelson. 1981. Soft-tissue sarcomas and exposure to chemical substances: A case-referent

- study. *Br. J. Ind. Med.* 38: 27-33. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- FIELD, B. y C. Kerr. 1979. Herbicide use and incidence of neural-tube defects. *Lancet*. 1(8130): 1341-1342. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- FEDERAL Register. 1984. Environmental Protection Agency. Proposed guidelines for carcinogenic risk assessment. *Federal Register* 49: 46294-46299.
- FOOD Drug Cosmetic Law Reports. 1981. FDA Advises Great Lake States to Monitor Dioxin-Contaminated Fish. FDA Talk Paper, dated August 28, 1981. Para. 41321.
- FRIES, G.F. y G.S. Marrow. 1975. Retention and excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin by rats. *J. Agric. Food Chem.* 23(2): 265-269. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GEIGER, L.E. y R.A. Neal. 1981. Mutagenicity testing of 2,3,7,8-tetrachloro-dibenzo-p-dioxin in histidine auxotrophs of *Salmonella typhimurium*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59(1): 125-129. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GIAVINI, E., M. Prati y C. Vismara. 1982a. Effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administered to pregnant rats during the preimplantation period. *Environ. Res.* 27(1): 74-78.
- GIAVINI, E., M. Prati y C. Vismara. 1982b. Rabbit teratology study with 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ. Res.* 27(1): 74-78. (U.S. EPA, 1985.)
- GIAVINI, E., M. Prati y C. Vismara. 1983. Embryotoxic effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin administered to female rats before mating. *Environ. Res.* 31: 105-110. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GILBERT, P., G. Saint-Ruf, F. Poncelet y M. Mercier. 1980. Genetic effects of chlorinated anilines and azobenzenes on *Salmonella typhimurium*. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 9(5): 533-541. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GOLDSTEIN, J.A., M. Friesen, T.M. Scotti, P. Hickman, J.R. Hass y H. Bergman. 1978. Assessment of the contribution of chlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans to hexachlorobenzene-induced toxicity, porphyria, changes in mixed function oxygenases, and histopathological changes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(3): 633-649. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GOLDSTEIN, J.A., P. Linko y H. Bergman. 1982. Induction of porphyria in the rat by chronic versus acute exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Biochem. Pharmacol.* 31(8): 1607-1613. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GREEN, S. y F.S. Moreland. 1975. Cytogenetic evaluation of several dioxins in the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33: 161. (Abstr.) (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- GREEN, S., F. Moreland y C. Sheu. 1977. Cytogenic effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on rat bone marrow cells. U.S. FDA, Washington, DC. FDA By-Lines. 6: 292-194. (Cited in IARC, 1982.)
- GREIG, J.B. 1972. Effect of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-1,4-dioxin on drug metabolism in the rat. *Biochem. Pharmacol.* 21(23): 3196-3198. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- GURTOO, H.L. 1980. Genetic expression of aflatoxin B1 metabolism: Effects of 3-methylcholanthrene and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the metabolism of aflatoxin B1 and aflatoxin B2 by various inbred strains

- of mice. *Mol. Pharmacol.* 18(2): 296-303. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HANIFY, J.A., P. Metcalf, C.L. Nobbs y R.J. Worsley. 1981. Aerial spraying of 2,4,5-T and human birth malformations: An epidemiological investigation. *Science*, 212: 349-351. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARDELL, L. 1977. Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxy acids: A clinical observation. *Lakartidningen*, 74(33): 2753-5754. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARDELL, L. y A. Sandström. 1979. Case-control study: Soft-tissue sarcomas and exposure to phenoxyacetic acids or chlorophenols. *Br. J. Cancer*, 39: 711- 717. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARDELL, L., M. Eriksson, P. Lenner y E. Lundgren. 1981. Malignant lymphoma and exposure to chemicals, especially organic solvents, chlorophenols and phenoxy acids: A case-control study. *Br. J. Cancer*, 43: 169-176. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HARRIS, H.W., J.A. Moore, J.G. Vos y B.N. Gupta. 1973. General biological effects of TCDD in laboratory animals. *Environ. Health. Perspect.* 5: 101-109. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HAY, A. 1978. Vietnam's dioxin problem. *Nature*, 271: 597-598. (Cited in IARC, 1982.)
- HAY, A. 1982. Toxicology of dioxins. *In: The Chemical Scythe Lessons of 2,4,5-T and Dioxin*. Plenum Press, NY, P. 41-47.
- HINSDILL, R.D., D.L. Couch y R.S. Speirs. 1980. Immunosuppression in mice induced by dioxin (TCDD) in feed. *J. Environ. Pathol. Toxicol.* 4(2-3): 401- 425. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HOLDEN, C. 1979. Agent Orange furor continues to build. *Science*, 205: 770- 772. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HONCHAR, P.A. y W.E. Halpern. 1981. 2,4,5-T, trichlorophenol and soft tissue sarcoma. *Lancet*, 268-269. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- HUSSAIN, S., L. Ehrenberg, G. Löfroth y T. Gejvall. 1972. Mutagenic effects of TCDD on bacterial systems. *Ambio* 1: 32-33. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1977. *Monographs*, 15: 41-102. (Cited in IARC, 1982.)
- IARC (International Agency for Research on Cancer). 1982. Tetrachlorodibenzo-*para*-dioxin (TCDD). *In: Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans*. WHO, IARC, Lyon, France. Supplement 4: p. 238-243.
- KHERA, K.S. y W.P. McKinley. 1972. Pre- and postnatal studies on 2,4,5-T and 2,4-D and their derivatives in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 22: 14- 28.
- KHERA, K.S. y J.A. Ruddick. 1973. Polychlorodibenzo-p-dioxins: Perinatal effects and the dominant lethal test in Wistar rats. *Adv. Chem. Ser.* 12C: 70- 84. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KHERA, K.S., B.L. Huston y W.P. McKinley. 1971. Pre- and postnatal studies on 2,4,5-T, 2,4-D, and derivatives in Wistar rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19: 369-370. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KIMBROUGH, R.D., H. Falk, P. Stehr, C. Portier y G. Fries. 1983. Risk assessment document on 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) levels in soil. Center for Environmental Health, Centers for Disease Control.

- National Institute of Environmental Health Sciences, USDA, Beltsville, MD.
- KING, M.E. y A.R. Roesler. 1974. Subacute intubation study on rats with the compound 2,3,7,8-tetrachlorodioxin. U.S. Department of Commerce, Washington, DC. NTIS PB-257 677. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KOCIBA, R.J., P.A. Keeler, C.N. Park y P.J. Gehring. 1976. 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-p-dioxin results of a 13 week oral toxicity study in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 35: 553-574. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KOCIBA, R.J., D.G. Keyes, J.E. Beyer, et al. 1978. Results of a two-year chronic toxicity and oncogenicity study of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(2): 279-303. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- KOCIBA, R.J., D.G. Keyes, J.E. Beyer, R.M. Carreon y P.J. Gehring. 1979. Long-term toxicologic studies of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in laboratory animals. *Ann. NY Acad. Sci.* 320: 397-404. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MCCANN. 1978. Unpublished study. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MCQUEEN, E.G., A.M.O. Veale, W.S. Alexander y M.N. Bates. 1977. 2,4,5-T and human birth defects. Report of the Division of Public Health, New Zealand Dept. of Health. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MOORE, J.A., B.N. Gupta, J.G. Zinkl y J.G. Vos. 1973. Postnatal effects of maternal exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD). *Environ. Health Perspect.* 5: 81-85. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- MOSES, M. y I.J. Selikoff. 1981. Soft tissue sarcomas, phenoxy herbicides, and chlorinated phenols. *Lancet.* 1(8234): 1370. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- MOTTURA, A., G. Zei, F. Nuzzo, et al. 1981. Evaluation of results of chromosome analyses on lymphocytes of TCDD exposed subjects after the Seveso accident (Abstract). *Mutat. Res.* 80: 238-239. (Cited in IARC, 1982.)
- MURRAY, F.J., F.A. Smith, K.D. Nitschke, C.G. Humiston, R.J. Kociba y B.A. Schwetz. 1979. Three-generation reproduction study of rats given 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the diet. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 50: 241-251. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- NAS (National Academy of Sciences). 1977. Drinking Water and Health: Part II. NAS, Washington, DC. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- NEBERT, D., S. Thorgierson y J. Felton. 1976. Genetic differences in mutagenesis, carcinogenesis, and drug toxicity. *In: In vitro metabolic activation in mutagenesis testing.* F. de Serros, J. Folets, J. Bend and R. Philpot, Ed. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam. p. 105-124. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- NELSON, C.J., J.F. Holson, H.G. Green and D.W. Gaylor. 1979. Retrospective study of the relationship between agricultural use of 2,4,5-T and cleft palate occurrence in Arkansas. *Teratology.* 19: 377-384.
- NEUBERT, D. y I. Dillmann. 1972. Embryotoxic effects in mice treated with 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid and 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Arch. Pharmacol.* 272(3): 243-264. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- NISBET, I.C.T. y M.B. Paxton. 1982. Statistical aspects of three-generation studies of the reproductive toxicity of TCDD and 2,4,5-T. *Am. Stat.* 36(3): 290-298. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- NOLAN, R.J., F.A. Smith y J.G. Hefner. 1979. Elimination and tissue distri-

- bution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in female guinea pigs following a single oral dose. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48: A162. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- NTP (National Toxicology Program). 1980. Bioassay of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin for possible carcinogenicity (Gavage study). DHHS Publication no. (NIH) 82-1765. Carcinogenesis Testing Program. NCI, NIH, Bethesda, MD. and National Toxicology Program, Research Triangle Park, NC. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- OLSON, J.R., T.A. Gasiewicz y R.A. Neal. 1980. Tissue distribution, excretion and metabolism of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) in the Golden Syrian hamster. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 56: 78-85. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- PIPER, W.M., R.Q. Rose y P.J. Gehring. 1973. Excretion and tissue distribution of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Environ. Health Perspect.* 5:241-244. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- POIGER, H. y C. Schlatter. 1980. Influence of solvents and adsorbents on dermal and intestinal absorption of TCDD. *Food Cosmet. Toxicol.* 18(5): 477-481. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- REDDY, T.V., T. Benjamin, P.H. Grantham, E.K. Weisberger y S.S. Thorgeirsson. 1980. Mutagenicity of urine from rats after administration of 2,4-diamino-anisole: the effect of microsomal enzyme inducers. *Mutat. Res.* 79(4): 307-317. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- REGGIANI, G. 1980. Acute human exposure to TCDD in Seveso, Italy. *J. Toxicol. Environ. Health.* 6(1): 27-43. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- RIIHIMAKE, V., S. Asp, A.M. Seppalainen and S. Herberg. 1980. Symptomatology, Morbidity and Mortality Experience of Chlorinated Phenoxy Acid Herbicide (2,4-D and 2,4,5-T) Sprayers in Finland: A Clinical and Epidemiological Study. Institute of Occupational Health, Helsinki, Finland. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ROGERS, A.M., M.E. Anderson y K.C. Back. 1982. Mutagenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin and perfluoro-n-decanoic acid in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat. Res.* 105: 445-449
- ROLL, R. 1971. Studies of the teratogenic effect of 2,4,5-T in mice. *Food Cosmet. Toxicol.* 9(5): 671-676. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ROSE, J.Q., J.C. Ramsey, T.H. Wentzler, R.A. Hummel y P.J. Gehring. 1976. The fate of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin following single and repeated oral doses to the rat. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 36(2): 209-226. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- SCARPELLI, D.G., M.S. Rao, V. Subbarao, M. Beversluis, D.P. Gurka y P.F. Hollenberg. 1980. Activation of nitrosamines to mutagens by postmitochondrial fraction of hamster pancreas. *Cancer Res.* 40(1): 67-74. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- SEILER, J.P. 1973. A survey on the mutagenicity of various pesticides. *Experientia.* 29: 622-623. (Cited in U.S. EPA, 1984a.)
- SMITH, F.A., B.A. Schwetz y K.D. Nitschke. 1976. Teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in CF-1 mice. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 38(3): 517-523. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- SPARSCHU, G.L., Jr., F.L. Dunn, Jr., V.K. Rowe, Jr. 1971a. Study of the teratogenicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in the rat. *Food Cosmet. Toxicol.* 9: 405-412. (Cited in U.S. EPA, 1985.)

- SPARSCHU, G.L., F.L. Dunn, R.W. Lisowe y V.K. Rowe. 1971b. Effects of high levels of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid on fetal development in 9(4): 527-530 (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TENCHINI, M.L., C. Crimauodo, G. Simoni, L. DeCarli, R. Giorgi y F. Nuzzo. 1979. Approaches to the evaluation of genetic damage after a major hazard in chemical industry: Preliminary cytogenetic findings on TCDD-exposed subjects after the Seveso accident. *In: Genetic Damage in Man Caused by Environmental Agents*, K. Berg, Ed. Academic Press. NY. p. 301-316. (Cited in IARC. 1982.)
- THIESS, A.M. y R. Frentzel-Beyme. 1977. Mortality Study of Persons Exposed to Dioxin Following an Accident Which Occurred in the BASF on 13 November 1953. Proceedings of MEDICHEM Congress V, San Francisco. Sept. 5, 1977. (Cited in U.S. EPA. 1984a.)
- THIGPEN, J.E., R.E. Faith, E.E. McConnell y J.A. Moore. 1975. Increased susceptibility to bacterial infection as a sequela of exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune response of young mice. *Drug Chem. Toxicol.* 2(1.2): 77-98. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- THOMAS, R.F. 1980. Internal memo to P. Cohn, Office of Toxic substances. U.S. EPA Washington, DC. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- THOMPSON, D.J., J.L. Emerson y G.L. Sparschu. 1971. Study of the effects of 2,4,5-trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T) on rat and rabbit fetal development. *Teratology.* 4: 243. (Abstr.) (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TOTH, K., J. Sugar, S. Somfai-Relle y J. Bence. 1978. Carcinogenic bioassay of the herbicide, 2,4,5-trichlorophenoxyethanol (TCPE) with different 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (dioxin) content in Swiss mice. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 14: 82-93. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TOTH K., S. Somfai-Relle, J. Sugar y J. Bence. 1979. Carcinogenicity testing of herbicide 2,4,5-trichlorophenoxyethanol containing dioxin and of pure dioxin in Swiss mice. *Nature (Lond).* 278(5704): 548-549. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- TOWNSEND, J.C., K.M. Bodner, P.F. Van Peenen, R.D. Olsen y R.R. Cook. 1982. Survey of reproductive events of wives of employees exposed to chlorinated dioxins. *Am. J. Epidemiol.* 115(5): 695-713. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- UOTILA, P., Parkki. M.G. y A. Aitio. 1978. Quantitative and qualitative changes in the metabolism of benzo(a)pyrene in rat tissues after intragastric administration of TCDD. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 46(3): 671-683. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- U.S. EPA. 1979. Report of Assessment of a Field Investigation of Six-year Spontaneous Abortion Rates in Three Oregon Areas in Relation to Forest 2,4,5-T Spray Practice. OTS/EPA. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- U.S. EPA. 1980. Guidelines and Methodology Used in the Preparation of Health Effects Assessment Chapters of the Consent Decree Water Quality Criteria. *Federal Register.* 45:79347-79357.
- U.S. EPA. 1983. Methodology and Guidelines for Reportable Quantity Determinations Based on Chronic Toxicity Data. Prepared by the Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH, OHEA for the Office of Solid Waste and Emergency Response, Washington, DC.
- U.S. EPA. 1984a. Health Assessment Document for Polychlorinated Dibenzo-p-Dioxins. Environmental Criteria and Assessment Office, Cincinnati, OH. EPA 600/8-84-014A. NTIS PB 84-220268.

- U.S. EPA. 1984b. Ambient Water Quality Criteria for 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Environmental Criteria and Assessment Office. Cincinnati, OH. EPA 440/5-84/007. (Cited in U.S. EPA. 1985.)
- U.S. EPA. 1985. Drinking Water Criteria Document for 2,3,7,8- Tetrachlorodibenzo-p-dioxin. Prepared by the Environmental Criteria and Assessment Office. Cincinnati, OH. OHEA for the Office of Drinking Water. Washington, DC (Final draft.)
- VAN DER BERG, M., K. Olie y O. Hutzinger. 1983. Uptake and selective retention in rats of orally administered chlorinated dioxins and dibenzofurans from fly ash and fly ash extract. *Chemosphere*. 12(4/5): 537-544 (Cited in U.S. EPA. 1984a.)
- VAN MILLER, J.P., J.J. Lalich y J.R. Allen. 1977a. Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere*. 6(10): 625-632. (Cited in U.S. EPA. 1985.)
- VAN MILLER, J.P., J.J. Lalich y J.R. Allen. 1977b. Increased incidence of neoplasms in rats exposed to low levels of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Chemosphere*. 6(9):537-544. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- VOS, J.G., J.A. Moore y J.G. Zinkl. 1973. Effect of 2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin on the immune system of laboratory animals. *Environ. Health Perspect.* 5: 149-162. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- VOS, J.G., J.G. Kreeftenberg y L. Kater. 1978. Immune Suppression by TCDD. *In: Dioxin: Toxicological and Chemical Aspects*. SD Medical and Scientific Books. NY. p. 163-175. (Cited in U.S. EPA, 1985.)
- ZINKL, J.G., J.G. Vos, J.A. Moore y B.N. Gupta. 1973. Hematologic and clinical chemistry effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in laboratory animals. *Environ. Health Perspect.* 5: 111-118. (Cited in U.S. EPA. 1985.)

APENDICE A

Tabla de resumen de la 2,3,7,8-TCDD

Potencia carcinogénica	Especie	Dosis experimental/exposición	Efecto	Riesgo unitario o q_1^*	Referencia
Inhalación Via oral	rata	1×10^4 a 1×10^5 mg/kg de peso corporal/día	tumores del hígado, pulmones, paladar duro o conchas na- sales, o todos ellos	ND 1.56×10^5 (mg/kg/día) ¹	Kociba <i>et al.</i> , 1978; U.S. EPA, 1983b

ND = No derivados.

APENDICE B

Datos usados como base para el qinferl**

Especie, cepa, sexo =	Ratas, Sprague-Dawley, hembras
Peso corporal (medido) =	0.370 kg
Tiempo de exposición =	720 días
Duración del experimento =	720 días
Duración de vida =	720 días
Sitio/ tipo de tumor (uno o más) =	carcinomas de células escamosas de los pulmones, las conchas nasales y el paladar duro; nodulos neoplásicos de carcinomas hepatocelulares del hígado
Dosis	Incidencia
(mg/kg/día)	(animales con respuesta/probados)
0,0	16 de 86
0,001x10 ⁻³	8 de 50
0,1x10 ⁻³	27 de 50
0,1x10 ⁻³	34 de 47 b

* Fuente: Análisis del estudio de Kociba *et al.*, (1978) realizado por el Dr. Robert Squire, de la Universidad Johns Hopkins (U.S. EPA, 1984a)

^b Este punto de respuesta a la dosis fue desechado por su ajuste insuficiente al modelo de etapas múltiples linealizado.