

TOLUENO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL TOLUENO

DLEP 39

2007

VLA-ED: 50 ppm (192 mg/m³)
VLA-EC: 100 ppm (384 mg/m³)
Notación: Vía dérmica

Sinónimos: metilbenceno, fenilmetano.
Nº CAS: 108-88-3
Nº EINECS: 203-625-9
Nº CE: 601-021-00-3

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El tolueno es un líquido inflamable e incoloro con un desagradable olor aromático, entre a agrio y a quemado.

Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 3,83 mg/m³ = 1 ppm

Peso molecular: 92,13

Fórmula molecular: C₇H₈

Solubilidad: prácticamente insoluble en agua, miscible en disolventes orgánicos.

Punto de fusión: -95 °C

Punto de ebullición: 111 °C

Presión de vapor: 3,73 kPa a 25 °C

Densidad: 3,2 veces la densidad del aire

Límite de explosividad: superior, 7,1%, inferior 1,2% (concentración en aire)

Umbral de detección de olor: 5 ppm (18 mg/m³)

USOS MÁS FRECUENTES

El tolueno es un disolvente de aceites, resinas, caucho natural (mezclado con ciclohexano) y sintético, alquitrán de hulla, asfalto, brea y acetilcelulosas (en caliente, mezclado con etanol). También se utiliza como disolvente y diluyente de pinturas y barnices de celulosa y como

diluyente de las tintas de fotograbado. El tolueno se encuentra en mezclas que se utilizan como productos de limpieza en distintas industrias y en artesanía. También se utiliza en la fabricación de detergentes y cuero artificial y es una importante materia prima para síntesis orgánica como el 2,4,6-trinitrotolueno (TNT), ácido benzoico, cloruro de benci-

lo y diisocianato de tolueno. Es un aditivo del petróleo, por lo que está presente en todo el mundo. A menudo, el tolueno está presente junto con otros disolventes. Los niveles de exposición profesional publicados se sitúan generalmente por debajo de 200 ppm (750 mg/m³).

Esta sustancia tiene limitaciones a la comercialización y uso según la ORDEN PRE/2743/2006, de 5 de septiembre, por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El tolueno se absorbe bien en los pulmones y en el tubo digestivo. Se acumula rápidamente en el cerebro y posteriormente se deposita en otros tejidos en función de su contenido en lípidos, alcanzando la concentración más alta en el tejido adiposo. Aunque se metaboliza bien, una porción del tolueno se exhala inalterada.

El tolueno actúa como depresivo del sistema nervioso central (SNC) tanto para los animales como para los seres humanos. La exposición laboral o la exposición intencionada a concentraciones superiores o iguales a 200 ppm de este disolvente están asociadas con dolores de cabeza, depresión, descoordinación, pérdida transitoria de memoria y disminución del tiempo de respuesta.

Como tóxico agudo el tolueno produce narcosis del SNC. La inhalación de 100 a 200 ppm se asocia con dolor de cabeza y una ligera irritación transitoria del tracto respiratorio superior, 400 ppm con ligera irritación de ojos y lagrimeo, y 600 ppm, con lasitud y ligeras náuseas. La inhalación de 800 ppm causa irritación inmediata de ojos y tracto respiratorio, somnolencia, mareos y ataxia.

Los ensayos experimentales en animales y seres humanos indican que los vapores

de tolueno en aire se absorben bien por el tracto respiratorio tras su inhalación. Existen pruebas también de absorción limitada del vapor de tolueno a través de la piel. El tolueno líquido se absorbe bien por el tacto gastrointestinal y presenta un grado limitado de absorción a través de la piel.

El tolueno absorbido se distribuye por todo el cuerpo, pero presenta una especial afinidad con los tejidos grasos; el tolueno puede atravesar la placenta y alcanzar al feto e incluso puede llegar a la leche materna. La principal ruta metabólica del tolueno es la oxidación del grupo metilo a ácido benzoico, que se conjuga fundamentalmente con glicina (formando ácido hipúrico) o con ácido glucurónico (formando ácido benzoilglucurónico). Ambos se excretan por la orina. La excreción del tolueno es relativamente rápida, si bien se puede producir un aumento gradual de la carga de tolueno en el organismo a causa de la exposición diaria durante la semana laboral (comisión MAK, 1993; Danish Draft ESR Assessment, 1998).

La concentración de ácido hipúrico en la orina se ha utilizado como parámetro de supervisión biológica en la evaluación de la exposición al tolueno. Sin embargo, el ácido hipúrico también aparece en la orina humana en cantidades significativas a causa de otras fuentes, tales como la alimentación o el metabolismo normal, de tal modo que este parámetro de supervisión biológica no sirve en Europa para detectar con fiabilidad la exposición laboral al tolueno cuando las concentraciones en aire de dicha sustancia en el lugar de trabajo se encuentran por debajo de 100 ppm (384 mg/m³), (Lauwerys, 1983). Se dispone de una serie de métodos alternativos, incluyendo las concentraciones de o-cresoles en la orina, que han demostrado su buena correlación con la exposición al tolueno (Truchon et al., 1996).

El tolueno líquido provoca cierta irritación de la piel y de los ojos por contacto directo, y la gravedad de los efectos depende de la duración de la exposición. Los vapores de tolueno en el aire provocan síntomas de irritación ocular y del tracto respiratorio superior en seres humanos; el conjunto de datos disponibles sobre estos efectos apuntan a un umbral de irritación situado en aproximadamente 75-80 ppm (288-300 mg/m³). El tolueno no presenta propiedades de sensibilización de la piel o del tracto respiratorio (Danish Draft ESR Assessment, 1998).

Una única exposición a una concentración muy elevada de tolueno en aire, del orden de miles de ppm, durante un periodo de varias horas, puede provocar una depresión pronunciada del sistema nervioso central (SNC), narcosis e incluso la muerte. La exposición única de seres humanos voluntarios a concentraciones de 75-150 ppm (288-576 mg/m³) durante varias horas produjo síntomas de perturbaciones del SNC, tales como mareos, cefaleas y fatiga, así como deficiencias de rendimiento en ensayos de comportamiento neurológico; en estos estudios se registró un NOAEL de 40 ppm (153 mg/m³). (Andersen et al., 1983; Echeverría et al., 1989; Baelum et al., 1985).

En cuanto a los efectos de una exposición repetida por inhalación, en los ensayos convencionales con animales no se han observado pruebas significativas de toxicidad tras periodos repetidos y prolongados de exposición a concentraciones de hasta 300 ppm (1.149 mg/m³) al menos. Se ha observado alguna irritación del epitelio nasal en ratas expuestas repetidamente a 600 ppm de tolueno y, a niveles de exposición aún mayores (del orden de 1.000 ppm, 3.830 mg/m³ y superiores), el efecto tóxico más notable observado consistió en la pérdida de agudeza auditiva, detectada en ratas (la única especie experimental en la que se

ha estudiado este fenómeno) y provocada por lesiones en la cóclea. Se ha producido la excitación y/o depresión del SNC y la muerte en roedores sometidos a exposiciones repetidas a 1.500 ppm (5.745 mg/m³) y superiores (DFG 1996; Danish Draft ESR Assessment, 1998).

Toxicidad de comportamiento

En general, existe un número considerable de estudios disponibles acerca de los efectos de la exposición repetida al tolueno en los seres humanos, tanto en investigaciones realizadas en lugares de trabajo como en ensayos con voluntarios; sin embargo, muchos de los primeros trabajos efectuados resultan de poca utilidad para la determinación de la toxicidad del tolueno, dado que los trabajadores estaban expuestos de forma significativa a otras sustancias tóxicas, incluyendo la contaminación por benceno del tolueno. El principal objetivo de investigación ha consistido en explorar la sintomatología y los resultados de ensayos de rendimiento que pudiesen indicar posibles efectos sobre el sistema nervioso central. Se dispone de varios ensayos de este tipo, donde se analizan los efectos de exposiciones repetidas de 4-8 horas a concentraciones de tolueno del orden de 60-80 ppm (230-306 mg/m³); no se observaron efectos sobre el rendimiento, en lo que respecta al manejo de controles (Echeverría et al., 1989). En algunos, pero no en todos estos ensayos, los sujetos expuestos al tolueno indicaron diversos síntomas no específicos tales como fatiga. A niveles mayores de exposición, del orden de 90-150 ppm (345-576 mg/m³), se han detectado en diversos ensayos bajadas en los resultados de las pruebas de rendimiento y síntomas de mareos, cefaleas e irritación de la membrana mucosa (Stewart et al., 1975; Dick et al., 1984; Baelum et al., 1985; Echeverría et al., 1989; Foo et al., 1990 y 1993). Otros ensayos disponibles

resultan difíciles de interpretar, en lo que respecta a distinguir entre niveles con "efectos" y "sin efectos", dada la incertidumbre de la relación entre los efectos supervisados, los niveles de exposición vigentes medidos y los niveles de exposición previamente sufridos por los trabajadores (Iregren, 1982; Orbaek y Nise, 1989; Van Thriel et al. 2000).

Algunos estudios donde se emplearon métodos de comportamiento neurológico resultan especialmente importantes para la evaluación del nivel mínimo de efecto adverso observable (LOAEL). Kempe et al. (1980) compararon a 24 trabajadores de artes gráficas, expuestos al tolueno en una imprenta, con 18 sujetos de control; los ensayos se realizaron durante y después de los turnos de trabajo, durante tres días consecutivos. El nivel de exposición determinado mediante dosímetros personales fue de 62 ppm (237 mg/m³) en promedio durante el turno de trabajo; las medidas de concentraciones en aire cerca de las máquinas indicaron valores de 121 ppm (463 mg/m³). Las personas habían estado expuestas a este ambiente durante un promedio de 13 años. No se detectaron cambios significativos en las medidas de tiempo de reacción, tiempo de percepción determinado mediante un taquistoscopio ni en los resultados de un ensayo de búsqueda visual. Sí se observaron aumentos significativos en la fatiga, falta de concentración, cansancio y falta de coordinación en los trabajadores al finalizar el turno de trabajo. A la hora de interpretar estos resultados, es necesario tener también en cuenta que los trabajadores estaban expuestos a niveles de ruido de aproximadamente 90 dB.

Foo et al. (1990, 1993) compararon a 30 mujeres y 24 hombres expuestos a unas concentraciones medias de tolueno de 88/70 ppm (337/268 mg/m³) (pegamentos, ensamblaje de equipos electrónicos)

con 30/64 sujetos de control. Los ensayos se realizaron durante la semana laboral. En aquellas personas expuestas a las concentraciones más altas, el rendimiento fue considerablemente peor en los ensayos de búsqueda visual, reproducción visual, memoria verbal y destreza manual. En seis de los ocho ensayos, el rendimiento disminuyó con el aumento de la concentración media en el lugar de trabajo. Se tuvieron en cuenta tanto la duración de la exposición como el nivel de formación profesional (factor de interferencia que puede afectar a los resultados de las pruebas psicológicas).

Iregren (1982) investigó a 34 trabajadores de artes gráficas expuestos entre tres y 30 años a concentraciones de tolueno de entre 50 y 150 ppm (192 y 576 mg/m³) y los comparó con 34 sujetos de control no expuestos. Se observó que los trabajadores presentaban tiempos de reacción más largos.

Orbaek y Nise (1989) estudiaron a 30 trabajadores de artes gráficas expuestos durante un promedio de 29 años, junto con 72 "personas saludables" como grupo de control. Se determinó que las concentraciones presentes de tolueno eran de 11 y 42 ppm (42 y 161 mg/m³); dichas concentraciones habían sido bastante superiores en años anteriores. Los ensayos realizados los lunes por la mañana revelaron deficiencias de rendimiento en las personas expuestas. Sin embargo, no se encontró ninguna correlación con un índice de exposición acumulada ni con la exposición media actual. La detección de fatiga, problemas de memoria a corto plazo, dificultades de concentración y cambios de humor fue más frecuente entre los trabajadores de artes gráficas.

Ensayos experimentales destacados

Gamberale y Hultengren (1972) describieron los efectos de la exposición de

dos grupos de seis personas por inhalación de tolueno a través de una boquilla; las personas estuvieron expuestas o bien en primer lugar durante siete días consecutivos a concentraciones de tolueno que aumentaron desde 100 hasta 700 ppm (de 384 a 2.681 mg/m³), aplicando cada concentración durante 80 minutos, y posteriormente a aire normal durante siete días consecutivos, o bien en primer lugar al aire normal y posteriormente al tolueno. El tiempo de percepción y el tiempo de reacción de elección, en un ensayo con señales luminosas, no se vieron afectados significativamente por la exposición. El tiempo de reacción simple, sin embargo, fue superior tras exposiciones a 300 ppm (1.149 mg/m³) o superiores, y alcanzó un valor máximo para 700 ppm (2.681 mg/m³). La conclusión de los autores fue que las funciones psicológicas simples se ven más afectadas que las actividades más complejas del sistema nervioso central para concentraciones bajas de tolueno (Iregren, 1982; Kempe et al., 1980). Se obtuvieron resultados similares en estudios que utilizaban otros ensayos psicológicos (Hänninen et al., 1976; Lindstrøm, 1973; Seppäläinen et al., 1978). En los estudios sobre trabajadores de artes gráficas expuestos a concentraciones de tolueno comprendidas entre 50 ppm (192 mg/m³) y 150 ppm (576 mg/m³), no se detectaron desviaciones de la norma para concentraciones inferiores a 100 ml/m³ (Iregren, 1982). Sin embargo, la interpretación de tales datos se ve aún más dificultada por el hecho de que los datos de exposición no se conocen a menudo con la suficiente fiabilidad, y por las variaciones en el intervalo de tiempo tras el final de la exposición (Lindstrøm, 1973, 1981). La determinación de las velocidades de conducción motora y sensorial (VCM y VCS) reveló únicamente ligeros aumentos que, observados en su conjunto, carecían de relevancia estadística (Seppäläinen et al., 1978).

Andersen et al. (1983) estudiaron los efectos de la exposición de 16 voluntarios, bajo condiciones de laboratorio durante seis horas, a concentraciones de tolueno de 10, 40 y 100 ppm (38, 153 y 383 mg/m³) en un experimento de exposición repetida. A 100 mg/m³, los efectos sobre los resultados de los ensayos de capacidad de percepción (prueba de anillos de Landolt), destreza manual y otra prueba adicional de rendimiento se encontraban justo al límite de lo significativo, y la incidencia de cefaleas, mareos y sensación de náusea aumentó significativamente. No se detectaron efectos adversos a 10 ppm (38 mg/m³), ni a 40 ppm (153 mg/m³).

Echeverría et al. (1989) expusieron a 42 voluntarios bajo condiciones de laboratorio durante 6,5 horas y con repeticiones durante tres días, a concentraciones de tolueno de 75 ppm (288 mg/m³) o 150 ppm (576 mg/m³). Cada sujeto estudiado fue expuesto únicamente a una de las concentraciones, pero con una muy extensa batería de pruebas (70 minutos). La evaluación se basó en las diferencias entre los resultados de pruebas efectuadas antes y después de la exposición. A la concentración de 150 ppm (576 mg/m³), el rendimiento en las pruebas de memoria a corto plazo de formas, recuerdo de números, reconocimiento de formas y destreza manual se vio considerablemente disminuido. Los resultados obtenidos a 75 ppm (288 mg/m³) y en el grupo de control revelaron una tendencia hacia una relación entre dosis y efecto. Las cefaleas y la irritación de la mucosa aumentaron también significativamente con la dosis. A 75 ppm (288 mg/m³), el rendimiento no fue distinto del observado en el grupo de control, si bien los sujetos se quejaron de un mayor número de síntomas subjetivos.

Anselm-Olsen et al. (1985) estudiaron los efectos de la exposición repetida de 16 voluntarios, bajo condiciones de

laboratorio, a una concentración de tolueno de 80 ppm (300 mg/m³) durante cuatro horas cada vez, en un estudio de los efectos de la exposición combinada al tolueno y al xileno bajo condiciones de laboratorio. No se encontraron efectos sobre los parámetros de rendimiento psíquico ni en cómo se sentían los propios sujetos.

Iregren et al. (1986) estudiaron los efectos de la exposición repetida de 12 voluntarios a una concentración de tolueno de 80 ppm (300 mg/m³) durante 4,5 horas cada vez, en un estudio de los efectos de la exposición combinada al tolueno y al alcohol bajo condiciones de laboratorio. No se encontraron efectos sobre los parámetros de rendimiento psíquico. Se consideró que las cefaleas y la irritación de la mucosa nasal (valores sumados para diversas zonas de la membrana mucosa) eran más graves durante las exposiciones que bajo las condiciones de control.

Baelum et al. (1985) examinaron a 46 trabajadores de artes gráficas, que estaban habituados al tolueno, y a 43 sujetos de control durante una exposición a una concentración de tolueno de 100 ppm (384 mg/m³) durante 6,5 horas, bajo condiciones de laboratorio. En las pruebas se estudiaron 31 parámetros de rendimiento así como numerosos indicadores de la sensación propia de cada sujeto; cada persona sometida al estudio se vio expuesta una sola vez a la concentración de tolueno y una vez a las condiciones de control. Los resultados de las pruebas de discriminación de colores empeoraron durante la exposición, al igual que la capacidad de percepción (anillos de Landolt) y la destreza manual. Durante la exposición al tolueno aumentaron la irritación ocular, de garganta (con un menor aumento en los trabajadores de artes gráficas) y de nariz, así como la sensación de náuseas y mareos.

Dick et al. (1984) examinaron a 30 personas expuestas durante 4 horas a una concentración de tolueno de 100 ppm (384 mg/m³) junto con 18 sujetos de control, todo ello bajo condiciones de laboratorio. Durante las primeras dos horas de exposición, las puntuaciones en las pruebas de vigilancia visual fueron disminuyendo. Stewart et al. (1975) obtuvieron resultados similares con una exposición de 7,5 horas a 100 ppm (384 mg/m³).

Winneke (1982) examinó a 18 personas sometidas bajo condiciones de laboratorio a una concentración de tolueno de 100 ppm (384 mg/m³) con exposiciones repetidas de 3,5 horas. El análisis del umbral de fusión crítica del parpadeo, de la vigilancia y de diversos parámetros psicomotores no revelaron ningún efecto inducido por el tolueno.

Otros aspectos a considerar

Un campo de la toxicidad general a considerar con respecto a la exposición repetida al tolueno, y que ha sido evaluado en dos estudios por un mismo grupo de investigación, es el de su efecto sobre la capacidad auditiva. En grupos de trabajadores de artes gráficas expuestos a tolueno (junto a otros disolventes orgánicos) y a niveles considerables de ruido, se observó una cierta relación entre la exposición al tolueno y la pérdida auditiva (Morata et al., 1993; Morata et al., 1997). En el segundo de estos estudios, la exposición al tolueno se estimó de forma cuantitativa a partir del tolueno presente en el aire y de las medidas de ácido hipúrico en la orina. De los 124 trabajadores analizados, casi a la mitad de ellos se les diagnosticó pérdida auditiva, y con una exposición diaria al tolueno durante el turno laboral (extrapolada a partir de las medidas de ácido hipúrico en orina) de 100 ppm (384 mg/m³), se calculó que la relación de probabilidades de desarrollar pérdi-

das de audición era de 4. Sin embargo, existen diversos problemas para la interpretación de los resultados de estos dos estudios, tales como: inconsistencia entre ambos estudios en cuanto a los efectos de la exposición al ruido exclusivamente; falta de correlación de la pérdida auditiva con las medidas de tolueno en aire; dudosa capacidad de monitorización del ácido hipúrico en la orina para determinar exposiciones a tolueno inferiores a 100 ppm (383 mg/m³). En general, las conclusiones de estos estudios, especialmente en sus aspectos cuantitativos, requerirían una constatación antes de poder utilizarlos como base fiable para la determinación de un límite de exposición laboral (Heitmann y Bolt, 1996). En concreto, es necesario descartar que los trabajadores que presenten efectos debidos a la combinación de exposiciones al tolueno y al ruido hayan estado expuestos en el pasado a niveles superiores, en comparación con las más recientes condiciones de salud e higiene laboral.

En una extensa serie de estudios llevados a cabo recientemente, donde se investigaron diversas cuestiones de salud entre los trabajadores de las plantas de artes gráficas en Alemania, el 90% de todas las medidas atmosféricas actuales que se realizaron mostraron concentraciones de tolueno inferiores a 50 ppm. No se observaron indicios de efectos significativos inducidos por el tolueno en la sintomatología, en el rendimiento de las pruebas de comportamiento neurológico ni en ningún otro parámetro de salud (datos facilitados por Berufsgenossenschaft Druck und Papierverarbeitung, Wiesbaden).

El tolueno no es genotóxico en los ensayos convencionales in vitro de mutación puntual o de daño cromosómico en sistemas bacterianos o de mamíferos (Bos et al., 1981; Litton Bionetics, 1978; Gerner-Schmidt y Friedrich, 1978). En

cuanto a estudios de genotoxicidad in vivo, se han obtenido resultados muy variados incluyendo algunos casos aparentemente positivos en cuanto a dicha toxicidad (Mohtashampur et al., 1985; Litton Bionetics, 1981; Gad e1 Karim et al., 1984; Dobrokhotov y Enikeev, 1977; Lyapkalo, 1973; Hine Laboratories, 1978). Sin embargo, dado que no se ha observado actividad genotóxica detectable en ningún ensayo in vitro y que los supuestos resultados positivos aparecen en descripciones de poca calidad y/o provienen de fuentes claramente poco fiables, la conclusión es que el tolueno no es genotóxico.

El tolueno dio resultados negativos en los ensayos de carcinogénesis en animales, y no hay dato alguno que haga pensar que posee potencial carcinógeno (Gibson y Hardisty, 1983).

Con respecto a efectos potenciales sobre la reproducción, existe un número considerable de estudios disponibles en animales de laboratorio. En dichos estudios, no aparece ningún resultado que confirme posibles efectos del tolueno sobre las gónadas o sobre la fertilidad. Se han llevado a cabo numerosos estudios de toxicidad en el desarrollo, con una tendencia global en los resultados a que el tolueno no expresa teratogenicidad. En cuanto a su embriotoxicidad y fetotoxicidad, tampoco hay pruebas de que el tolueno exprese tal actividad en ratones o en conejos. En ratas, existe algún dato acerca de efectos leves, pero únicamente a niveles de exposición superiores a 400 ppm (1.532 mg/m³), es decir, a niveles muy próximos a aquellos que producen toxicidad maternal (HRC, 1992; Roberts et al., 1993). Mediante un cuestionario, Ng et al. (1992) observó un aumento en la tasa de abortos en 105 embarazos de 55 mujeres expuestas al tolueno en Singapur. La exposición promedio fue de 88 ppm (337 mg/m³) con un margen

de variación de 50 a 150 ppm (de 192 a 576 mg/m³). La tasa de abortos en el grupo con mayor exposición fue de 12,4%, comparado con una tasa de 2,9% en el grupo menos expuesto y de 4,5% en el grupo no expuesto. Los autores excluyeron diversos datos confusos de su estudio e indicaron que la tasa de abortos en Singapur se situaba entre un 5% y un 10%, dato basado asimismo en cuestionarios. Los autores

consideraron que sus observaciones eran relevantes, si bien se precisaban estudios más completos para poder corroborarlas. No se han descrito abortos tras casos de exposición accidental elevada o de abuso de tolueno en mujeres embarazadas (Wilkins-Haug y Gabow, 1991). Por todo ello, se concluye que un límite de exposición de 50 ppm (192 mg/m³) protegería también contra su posible fetotoxicidad.

	CONCENTRACIÓN DE TOLUENO (ppm)	EFFECTOS
TOXICIDAD AGUDA	100-200	Dolor de cabeza y ligera irritación del tracto respiratorio superior
	400	Ligera irritación de ojos y lagrimeo
	600	Irritación de ojos y vías respiratorias, mareos
TOXICIDAD CRÓNICA	800	Irritación de ojos y tracto respiratorio, somnolencia, mareos, ataxia
	50-200	Dolor de cabeza, pérdida de apetito
	200-500	Aumento de la respuesta de reacción, pérdida de la memoria transitoria
	500	Debilidad, palpitaciones, aumento de la capacidad de respuesta

RECOMENDACIÓN

Los datos de los ensayos de rendimiento sugieren que los primeros efectos aparecen a concentraciones de aproximadamente 75 ppm (288 mg/m³), (LOAEL); esto es aplicable tanto para efectos a corto plazo (Echeverría et al., 1989) como para efectos a largo plazo (Foo et al., 1990). Orbaek y Nise (1989) comunicaron la aparición de efectos iniciales a niveles inferiores a 50 ppm (192 mg/m³).

Sin embargo, no se evaluaron de forma individualizada las concentraciones más elevadas de tolueno a las que estuvieron expuestos estos trabajadores a largo plazo. En este contexto, ha de tenerse en cuenta la inexistencia de efectos reproducibles tras efectuar repetidos ensayos de rendimiento con personas expuestas a largo plazo a concentraciones mayores (62 ppm - 237 mg/m³), a pesar de haber soportado simultáneamente una exposición al ruido (Kempe

et al., 1980). Los datos disponibles con respecto a los efectos subjetivos del tolueno (es decir, efectos relativos a las sensaciones del propio sujeto) indican un LOAEL de aproximadamente 60 ppm (230 mg/m³).

En conjunto, se dispone de gran cantidad de datos en seres humanos, que no proporcionan pruebas fiables de efectos destacables para concentraciones de tolueno iguales o inferiores a 50 ppm (192 mg/m³). Por lo tanto, se considera que 50 ppm (192 mg/m³) es un nivel adecuado para el VLA-ED.

Se propone un VLA-EC de 100 ppm (384 mg/m³) para limitar los picos de exposición que pudieran provocar efectos neurológicos de comportamiento a corto plazo. Esta propuesta se basa en

la toxicocinética del tolueno, así como en los datos experimentales de Iregren et al. (1986) sobre comportamiento neurológico humano con 80 ppm de tolueno. Según Arlien-Soborg (1992), el nivel estable de tolueno en sangre se alcanza tras 25 minutos de exposición aproximadamente. Esto significa que un pico de exposición al tolueno de 15 minutos, al VLA-EC propuesto, no provocaría efectos adversos para la salud.

Se aconseja incluir también la notación vía dérmica dado que la absorción cutánea del tolueno líquido podría contribuir significativamente al aporte total al organismo.

A los niveles aconsejados, no se prevén dificultades de medición.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2001) Toluene. In: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 6th ed. ACGIH, pp. Cincinnati, OH, USA.

Andersen, I., Lundqvist, G.R., Molhave, L., Pedersen, O.F., Proctor, D.F., Vaeth, M. and Wyon, D.P. (1983). Human response to controlled levels of toluene in six-hour exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 9, 405-418.

Anderson, V. (1984). Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 91.

Anselm-Olson, B., Gamberale, F. and Iregren, A. (1985). Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions, *Br. J. Ind. Med.* 42, 117.

Arlien-Soborg, P. (1992). Solvent Neurotoxicity. CRC Press, Boca Raton, FL, USA.

Baelum, J., Andersen, I., Lundqvist, G.R., Molhave, L., Find Pedersen, O., Vaeth, M. and Wyon, D.P. (1985). Response of solvent-exposed printers and unexposed controls to six-hour toluene exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 11, 271.

Bos, R.P., Brouns, R.M.E., Van Doorn, R., Theuws, J.L.G. and Henderson, P.T. (1981). Non-mutagenicity of toluene, o-, m- and p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in Ames assay. *Mutat. Res.* 88, 273

Criteria Document: Ostergaard G (2000). The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. 125. Toluene. Nordic Council of Ministers. *Arbete och halsa, vetenskaplig skriftserie NR 2000:19.*

Danish Draft ESR Assessment, (1998).

Deutsche Forschungsgemeinschaft (1996) Toluene. In: Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of carcinogens, Vol 7, pp. 257-318, VCH, Weinheim (Alemania).

Dick, R.B., Setzer, J.V., Wait, R., Hayden, M.B., Taylor, B.J., Tolos, B and Putz-Dobrokhotoy, V.B. and Enikeev, M.I. (1977). The mutagenic action of benzol, toluol and a mixture of these hydrocarbons in a chronic test. *Gig. Sanit*, 41, 32.

Echeverria, D., Fine, L., Glangolf, G., Schork, A. and Sampaio, C. (1989). Acute neurobehavioural effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.* 46, 483-495.

Foo, S.C., Jeyaratnam, J. and Koh, D. (1990). Chronic neurobehavioural effects of toluene. *Br. J. Ind. Med.* 47, 480.

Foo, S.C., Ngim, C. H., Salleh, I. Jeyaratnam, J. and Boey, K.W. (1993). Neurobehavioural effects in occupational chemical exposure. *Environ. Res.* 60, 267-273.

Gad-el-Karim, M.M., Harper, B.L. and Legator, M.S. (1984). Modifications in the myeloclastogenic effect of benzene in mice with toluene, Phenobarbital, 3-methylcholanthrene, aroclor 1254 and SKF-5225A. *Mutat. Res* 135, 225-243.

Gamberale, F. and Hultengren, M. (1972). Toluene exposure III. Psychophysiological functions. *Work Environ. Health* 9, 131.

Gerner-Schmidt and Friedrich (1978).

Gibson, J.E. and Hardisty, J.F. (1983). Chronic toxicity and oncogenicity bioassay of inhaled toluene in Fischer-344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 3, 315.

Hänninen, H.L., Eskelinen, L., Husmann, K. and Nurminen, M. (1976). Behavioral effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 240.

Heitmann, P., Bolt H.M. (1996). Beurteilung des Effektes organischer Lösemittel auf das Hörvermögen. Literaturzusammenstellung und Bewertung. Deutsche hochschulschriften, no. 2310, Verlag Hänsel-Hohenhausen, Egelsbach. ISBN 3-8267-2310-4.

Hine Laboratories Inc (1978). Mutagenicity studies of thirteen petroleum fractions API Med.Res. Publ. 26-60098. American Petroleum Institute (API). Washington, DC 20037, USA.

HRC (Huntingdon Research Centre Ltd) (1992). Toluene—the effect on pregnancy of the rat (inhalation exposure). Unpublished report for the American Petroleum Institute (10.09.1992).

Iregren, A. (1982). Effects on psychological test performance of workers exposed to a single solvent (toluene) - a comparison with effects of exposure to a mixture of organic solvents, *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 4, 695-701.

Iregren, A., Akerstedt, T., Olson, H.B., Gamberale F. (1986). Environmental exposure to toluene in combination with ethanol intake. *Scand. J. Work Environ. Hlth.* 12: 128-136.

Jelnes, J.E. (1992). Occupational exposure limits: Criteria document for toluene. CEC report EUR 14212.

Kempe, H., Meister, A. and Seeber, A. (1980). Psychologische Untersuchungen zur akuten Wirkung von Toluolexposition, *Z. Ges. Hyg.* 26, 313.

Lauwerys, R. (1983). Human biological monitoring of industrial toxic chemicals series: Toluene. *Industrial Health and Safety.* Alessio, L., Berlín, A, Roi, R., Boni, M. (eds) Ispra, 175pp.

Lindstrom, K. (1973). Psychological performances of workers exposed to various solvents. *Work Environ. Health* IQ, 151.

Lindstrom, K. (1981). Behavioral changes after long-term exposure to organic solvents and their mixtures. *Scand. J. Work Environ. Health* 1, Suppl. 4, 48.

Litton Bionetics Inc. (1978). Teratology study in rats: Toluene, API Med. Res.

Publ. 26-60019. American Petroleum Institute (API), Washington, DC 20037, USA, January 1978a.

Litton Bionetics Inc. (1981). Mutagenicity evaluation of toluene, Mouse dominant lethal assay. API Med. Res. Publ. 28-31347. American Petroleum Institute (API), Washington, DC 20037, USA, January 1981.

Lyapkalo, A.A. (1973). Genetic activity of benzene and toluene, Gig. Tr. Prof. Zabol. No. 17, 24.

Mohtashampur, E., Norpoth, K., Wolke, U. and Huber, P. (1985). Effects of ethylbenzene, toluene and xylene on the induction of micronuclei in bone marrow polychromatic erythrocytes of mice. Arch. Toxicol. 58, 106.

Morata, T.C., Dunn, D.E., Kretschmer, L.W., Lemasters, G.K. and Keith, R.W. (1993). Effects of occupational exposure to organic solvents and noise on hearing. Scand. J. Work Environ. Health 19, 245.

Morata, T.C., Fiorini, A.C., Fischer, F.M., Colacioppo, S., Wallingford, K.M., Krieg, E. F., Dunn, D.E., Gozzoli, L., Padrao, M.A and Cesar, C.L.G. (1997). Toluene induced hearing loss among rotogravure printing workers. Scand. J. Work Environ. Health 23, 289-298.

Ng, T.P., Foo, S. C. and Yoong, T. (1992). Risk of spontaneous abortion in workers exposed to toluene. Br. J. Indust. Medicine 49, 804-808.

Orbaek, P. and Nise, G. (1989). Neuroshenic complaints and psychometric

function of toluene-exposed rotogravure printers. Am. J. Ind. Med. 16, 67-77.

Roberts, L., Vemot, E., Bevan, C., Bui, Q., Koschier, F., Panson, R., Brooker, A. and Harris, S. (1993). Developmental toxicity of toluene in the rat. Teratology 47, 434 (resumen).

Seppäläinen, A.M., Husman, K. and Martenson, C. (1978). Neurophysiological effects of long-term exposure to a mixture of organic solvents, Scand. J. Work Environ. Health 4, 304.

Stewart, R.D., Hake, C.L., Forster, H.V., Lebrun, A.J., Peterson, J.E. and Wu, A. (1975). Toluene: development of a biologic standard for the industrial worker by breath analysis. DHEW-NIOS report 99-72-84, Cincinnati, Ohio.

Truchon, G., Tardif, R. & Brodeur, J. (1996). Gas chromatographic determination of urinary o-cresol for the monitoring of toluene exposure. J. Analyt. Toxicol. 20(5), 309-312.

Van Thriel C., Kleinsorge T., Zupanic, M., Seebe, A. (2000) Switching attention - additional aspects for the analysis. Neuro Toxicology 21: 795-804.

Wilkins-Haug, L. and Gabow, P.A. (1991). Toluene abuse during pregnancy: obstetric complications and perinatal outcomes. Obstet. Gynecol. 77, 504-509.

Winneke, G. (1982). Acute behavioural effects of exposure to some organic solvents: psychological aspects. Acta Neurol. Scand. 66 suppl 92, 117.