

# o-TOLUIDINA

VLA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE o-TOLUIDINA

DLEP 139

2022

**VLA-ED®:** 0,1 ppm (0,5 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC®:** -

**Notación:** vía dérmica

**Sinónimos:** 2-aminotolueno, 1-amino-2-metilbenceno, o-metilanilina, 2-metilanilina.

**N° CAS:** 95-53-4

**N° CE:** 202-429-0

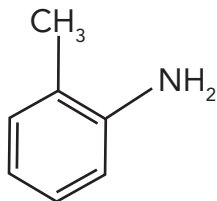
### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La o-toluidina es un líquido viscoso amarillento con ligero olor aromático que se vuelve rojizo cuando se expone al aire y a la luz. No se encuentra en estado natural. Sus propiedades químicas son similares a la anilina y a otras aminas aromáticas. Es poco soluble en el agua pero sí en disolventes como el etanol, dietiléter, acetona, sulfuro de carbono, pirimidina, etc. También es soluble en ácidos diluidos. Es un compuesto poco volátil cuya evaporación a 20°C es despreciable. Sus vapores son más densos que el aire, 3,7 veces la densidad del aire suponen un incremento en la estabilidad al calor desde 1.050°C o superior para las fibras con base de caolín hasta 1.424°C o superior para las fibras con base de circonio.

**Factor de conversión:** 1 ppm = 4,46 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,22 ppm

**Peso molecular:** 107,2

**Fórmula estructural:**



<b>Fórmula molecular:</b>	C <sub>7</sub> H <sub>9</sub> N
<b>Solubilidad en agua:</b>	15 g/l a 20°C
<b>Punto de fusión:</b>	- 16°C (forma β). - 24,4 °C (forma α)
<b>Punto de ebullición:</b>	200°C
<b>Presión de vapor:</b>	42 Pa a 20°C
<b>Densidad:</b>	1,008 g/cm <sup>3</sup> a 20°C
<b>Punto de inflamación:</b>	85 °C
<b>Límite de explosividad:</b>	1,5% – 7,5% (concentración en aire)
<b>Log P<sub>ow</sub>:</b>	1,43

## USOS MÁS FRECUENTES

Su utilización ha variado en los últimos años, observándose, en la actualidad, su uso como agente de curado de resinas epoxídicas; reactivo en la fabricación de pigmentos y en la industria del caucho; y, especialmente, en la manufactura de herbicidas. Asimismo, se conocen productos químicos usados en el tratamiento superficial de metales que presentan concentraciones inferiores al 0,1% de o-toluidina (OECD, 2004). También hay que tener en cuenta el uso de este compuesto como materia prima para la síntesis de otros productos químicos en laboratorios y en actividades educativas.

El número de trabajadores expuestos a o-toluidina en la Unión Europea se considera en 5.500, de los que 2.900 están comprendidos en la fabricación de productos químicos, fibras artificiales y derivados del caucho (Cherrie, 2011). El resto corresponde a trabajadores de laboratorios de investigación y desarrollo.

La utilización de tintes azoicos que puedan desprender o-toluidina no está permitida en los productos textiles y otros artículos de consumo en la Unión Europea.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Las posibles vías de exposición a o-toluidina son la inhalatoria, digestiva, dérmica.

mica y ocular. No obstante, al tratarse de un compuesto volátil, la vía principal es la respiratoria, teniendo la vía dérmica una contribución significativa. (IARC 2000).

## **Toxicocinética**

### Datos en humanos

La detección en trabajadores expuestos de o-toluidina en orina y de sus aductos en hemoglobina (Korinth *et al.*, 2006; Ward *et al.*, 1996; Jones *et al.*, 2005) ha confirmado su absorción tras su inhalación. Brown *et al.*, (1995) encontraron una relación directa entre las concentraciones de o-toluidina en los ambientes de trabajo y la concentración en orina en diferentes grupos de trabajadores de la industria del caucho.

Estudios con trabajadores expuestos de la industria del caucho muestran después de su turno de trabajo niveles de o-toluidina en orina 25 veces superiores a los de trabajadores no expuestos; los niveles en orina después del turno de trabajo superaban 6 veces los niveles previos (Stettler *et al.*, 1992). Este último hecho muestra que la o-toluidina no es completamente eliminada entre los turnos de trabajo.

Otros estudios con trabajadores de la industria del caucho justifican la absorción dérmica de este compuesto. Este fenómeno depende más del estado de la piel (quemaduras, eritemas, eccemas, etc.) que de la concentración ambiental. Así, los resultados revelan que la absorción de orto toluidina a través

de epidermis dañadas es significativamente mayor que a través de pieles sanas: de 1,5 a 2 veces (Korinth *et al.*, 2006). En otro estudio con 51 trabajadores expuestos, previa valoración de los factores de riesgo y del uso de equipos de protección individual mediante un cuestionario, se detectó una mayor presencia de aductos de hemoglobina en trabajadores con eritema que en los trabajadores con la piel sana (417,9 ng/l frente a 118,3 ng/l). El uso de guantes reducía la exposición. Además, la utilización de cremas protectoras aumentaba la absorción dérmica de la o-toluidina (Korinth *et al.*, 2007).

### Datos en animales

En ratas macho la o-toluidina es absorbida fácilmente tras su aporte vía oral (IARC 2000, 2010). Después de su absorción, se distribuye, metaboliza y excreta rápidamente (Brock *et al.*, 1990). Los datos de distribución en ratas expuestas por vía subcutánea o mediante alimentación por sonda revelan, después de 48 h, la presencia de radiomarcadores de o-toluidina y sus metabolitos en orina (83,9%), heces (3,3%) y aire exhalado (1,4%), así como bajos niveles de radioactividad (< 0,05% dosis total) en hígado, riñones, bazo, colon, vejiga urinaria con una mayor proporción en el hígado (0,12 – 0,34%) (Son *et al.*, 1980).

Los estudios metabólicos de Kulkarni *et al.*, (1983) y de Son *et al.*, (1980) en ratas macho expuestas por vía oral y por vía subcutánea han mostrado que la principal reacción metabólica es la N-acetilación y la hidroxilación en la

posición para del grupo amino, seguido de una conjugación con ácido glucorónico o con sulfato. Otros metabolitos encontrados en menor proporción son el resultado de la hidroxilación en la posición orto del grupo amino, oxidación del grupo metilo y la oxidación del grupo amino. La N-hidroxi-o-toluidina se ha considerado como un posible metabolito causante del cáncer de la vejiga urinaria.

Otra ruta metabólica se basa en la oxidación de los metabolitos fenólicos no conjugados y la formación de iminas quinónicas reactivas (English *et al.*, 2012; Skipper *et al.*, 2010). Estas rutas son especialmente interesantes para conocer el modo de acción genotóxico y carcinogénico de o-toluidina.

NTP (2014) indicó que, en ratas, la o-toluidina se metaboliza en N-hidroxi-orto-toluidina, seguido de una oxidación a o-nitrosotolueno en sangre que produce un nivel elevado de metahemoglobina.

Hay que tener en cuenta que las posibles diferencias entre especies en el metabolismo de las aminas aromáticas pueden generar efectos tóxicos distintos. En particular, la mayor o menor capacidad de cada especie en la reacción de N acetilación de las aminas aromáticas, influye en una mayor o menor desintoxicación, variando el riesgo de cáncer de la vejiga urinaria (NTP, 2014; Golka *et al.* 2002). En esta línea, es importante destacar que en los acetila-

dores lentos da lugar a una mayor susceptibilidad al cáncer inducido por las aminas aromáticas.

#### Estudios *in vitro*

Varios estudios *in vitro* han evidenciado que la o-toluidina administrada como compuesto puro o disuelta en una solución tampón fosfato con un 5% de etanol es absorbida en muestras de piel humana por difusión celular (Lüersen *et al.*, 2006). Cerca del 15% de la dosis aplicada penetraba a las 7 h y el 50% en 24 h.

### **Toxicidad aguda**

#### Datos en humanos

Los datos obtenidos mediante encuesta determinaron que concentraciones ambientales de 40 ppm de toluidina (isómeros no especificados) durante más de 60 minutos causaban efectos tóxicos severos en trabajadores, 10 ppm causaban síntomas de enfermedad y concentraciones superiores a 5 ppm insatisfacción (Goldblatt, 1955).

#### Datos en animales

Se ha calculado un valor de LC<sub>50</sub> de 862 ppm, a partir de un estudio de toxicidad aguda con ratas macho, expuestas exclusivamente por vía inhalatoria durante 4 horas. (OECD 2004)

En cuanto a la exposición dérmica, Smyth *et al.*, (1962) obtuvieron una LD<sub>50</sub> de exposición dérmica a o-toluidina en conejos de 3.250 mg/kg.

## Toxicidad crónica

### Datos en humanos

Prince *et al.*, (2000) evaluaron la incidencia de enfermedad isquémica del corazón en una cohorte de trabajadores de una planta química en el oeste del estado de Nueva York, objeto de un estudio previo sobre cáncer de vejiga urinaria, (Ward *et al.*, 1991). Determinaron que la mortalidad por esta enfermedad cardíaca era elevada, especialmente entre trabajadores menores de 50 años, por lo que consideraron que la exposición a los agentes químicos presentes en la industria del caucho podría ser un factor de riesgo potencial para esta enfermedad. No se estableció la relación específica con la o-toluidina.

### Datos en animales

Short *et al.*, (1983) analizaron la toxicidad subaguda por vía oral en 344 ratas macho Fischer expuestas durante 5, 10 o 20 días a 225 mg/kg/día, valor equivalente aproximadamente al 25% de la LD<sub>50</sub> estimada. A esta dosis, murieron 10 de cada 30 ratas y se detectaron, entre los animales supervivientes efectos que incluían pérdida de peso corporal a los 5 y 10 días y un incremento del peso del bazo en todos los casos. El estudio histopatológico reveló una congestión del bazo, un incremento de la hematopoyesis e hiperplasia de la médula ósea.

## Irritación y corrosividad

En un estudio (BASF, 1979) se aplicó o-toluidina no diluida durante 24 h en piel

intacta y en piel escarificada de 6 conejos bajo condiciones oclusivas. En este caso, se observó un eritema de leve a moderado y un edema moderado en la piel intacta a las 72 h. Los animales mostraron descamación que se siguió observando hasta el octavo día. A la finalización del estudio, se observó necrosis en 1/6 de los animales con piel intacta y 6/6 de los animales con la piel escarificada. Como conclusión, de este estudio los autores consideraron a la o-toluidina como un irritante moderado

Smyth *et al.*, (1962) estudiaron en conejos el efecto irritante, mediante instilación se les administró o-toluidina. Notificaron un daño severo en la córnea, con un grado 8 en una escala de 10.

En un estudio más extenso con 6 conejos, la o-toluidina fue considerada como altamente irritante debido a una ligera opacidad corneal en toda la cornea y a la generación de edemas conjuntivales y enrojecimientos de leves a moderados. (BASF, 1979).

## Genotoxicidad

### Estudios en humanos

Böhm *et al.*, (2011) detectaron la presencia de aductos de ADN debidos a o-toluidina en 11 muestras de tumores de vejiga urinarias (carcinoma urotelial) procedentes de 12 pacientes con cáncer; así como en 13 muestras epiteliales de vejigas urinarias; y en 10 muestras de tejido de la submucosa de la vejiga urinaria obtenidas en autopsias de 46 víctimas de muerte súbita.

### Estudios en animales

Los efectos genotóxicos de la o-toluidina han sido investigados con ensayos *in vivo* que han valorado varios parámetros: aductos de ADN, daños en el ADN, roturas de filamentos sencillos de ADN, efectos clastogénicos, morfología alterada de espermatozoides, e inhibición de la síntesis del ADN (NTP, 2014). El resultado de estos estudios mostró que la o-toluidina puede formar aductos de ADN y dañar tanto al ADN como a los cromosomas *in vivo*. En ensayos de intercambio de cromátidas hermanas de la médula ósea, altas dosis de o-toluidina produjeron resultados positivos en ratones (McFee *et al.*, 1989). Asimismo, se han detectado roturas de una hebra de ADN en ratones (Cesarone *et al.*, 1982) y la formación de aductos de ADN en hígado y mucosa nasal en ensayos con ratas (Brock *et al.*, 1990).

Se han detectado en ensayos *in vivo* efectos genotóxicos en diversos órganos: hígado en ratones, vejiga urinaria en ratas y ratones (NTP, 2014). Del mismo modo, se han detectado roturas de filamentos de ADN en riñones y estómago de ratas, y en pulmones, estómago y cerebro de ratones. También se ha detectado la formación de micronúcleos en células sanguíneas periféricas de ratas (NTP, 2014).

Los efectos genotóxicos de la o-toluidina han sido objeto de numerosos estudios *in vitro*: (IARC 1987, 2000, 2010, 2012). Los datos obtenidos muestran que se trata de una sustancia genotóxi-

ca en sistemas bacterianos y en modelos *in vitro* de mamíferos.

La o-toluidina ha dado resultados positivos en ensayos *in vitro* con mamíferos (células de humanos y de roedores). Muchos de estos estudios fueron revisados por IARC (2010) y NTP (2014). Las investigaciones incluyeron la valoración de daños del ADN, síntesis de ADN no programada, mutación genética, intercambio de cromátidas hermanas, aberraciones cromosómicas, y la formación de micronúcleos y/o de aneuploidía. (NTP 2014).

También ha sido evaluada la genotoxicidad de sus metabolitos en ensayos *in vitro*. Así, metabolitos procedentes de N oxidación como la N- hidroxio-toluidina y o-nitroso tolueno han sido determinados como mutagénicos mediante la aplicación del test Ames con cepas TA98, TA100, TA1535 y/o TA1538 de *Salmonella typhimurium* en presencia de S9 (Hecht *et al.*, 1979).

Por lo tanto, se puede concluir que la o-toluidina puede combinarse con el ADN, causando daños cromosómicos e induciendo mutaciones.

### **Carcinogenicidad**

#### Estudios en humanos

Hay diversos estudios de cohortes relativos al cáncer de vejiga urinaria entre trabajadores expuestos a o-toluidina (NTP 2014), incluyendo varios que analizaron la mortalidad en la industria de los colorantes, en la industria química del caucho y un estudio de incidencia

en una planta de fabricación de 4-clo-ro-o-toluidina. Cada uno de los estudios realizaron análisis del riesgo de cáncer de vejiga y cuatro de ellos detectaron otros tipos de cáncer.

Case y Pearson (1954) llevaron a cabo un estudio de cohortes normalizado de trabajadores de la fabricación de pigmentos en el Reino Unido. Se consideró el papel de la anilina en la fabricación de auramina y magenta (fucsina) como posible agente causante de tumores de la vejiga urinaria. Se estimó la exposición de o-toluidina a partir del análisis del proceso industrial en ese periodo de tiempo. Se demostró que el contacto de los trabajadores durante un periodo superior a seis meses con aminas aromáticas causaba un incremento de la frecuencia de tumores de vejiga.

Ward *et al.*, (1991) llevaron a cabo un estudio retrospectivo de cohortes de la incidencia del cáncer de vejiga en una planta química en el oeste del estado de Nueva York. Este estudio contemplaba trabajadores de la industria del caucho expuestos a o-toluidina y anilina. La tasa de incidencia del cáncer de vejiga entre los trabajadores analizados fue comparada con los del estado de Nueva York, excluyendo los de la ciudad de Nueva York. Se observó un incremento del riesgo de cáncer de vejiga en una cohorte de 1.749 trabajadores potencialmente expuestos a o-toluidina y a anilina en la planta química. El incremento del riesgo de cáncer estaba fuertemente asociado a la duración del trabajo en el departamento donde

la o-toluidina y la anilina eran utilizadas. Los autores concluyeron que la o-toluidina era responsable del exceso de casos de cáncer de vejiga detectados ya que ésta presenta un mayor potencial carcinógeno que la anilina en animales, conforme a los estudios de generación tumores de vejiga en ratas.

En un estudio de posterior, Ward *et al.*, (1996) llevaron a cabo un seguimiento biológico y medioambiental en la misma planta química. Con este objetivo, se realizaron muestreos personales de anilina y o-toluidina y se tomaron muestras de orina antes y después de los turnos de trabajo. Los muestreos personales mostraron concentraciones ambientales de anilina y de o-toluidina conformes con los límites permitidos por OSHA. Sin embargo, los niveles en orina de ambos compuestos eran sustancialmente mayores entre los trabajadores expuestos que en los sujetos de control no expuestos. La diferencia más sorprendente se observó en los niveles de o-toluidina en orina después de los turnos de trabajo: 2,8 +/- 1,4 µg/l en personal no expuesto y 98,7 +/- 119,4 µg/l en sujetos expuestos. Asimismo, los promedios de aductos de hemoglobina con anilina y con o-toluidina fueron significativamente mayores entre los trabajadores expuestos que con los sujetos de los casos de control. Los autores concluyeron que estos resultados confirmaban que la exposición laboral a o-toluidina era la causa más probable del exceso de casos de cáncer de vejiga observados entre los trabajadores estudiados, aunque el papel de la

exposición a anilina y del 4-aminobifenilo no podía ser descartado.

Carreón *et al.*, (2010) volvieron a analizar los casos de cáncer de vejiga urinaria y las muertes identificadas en el estudio de Ward *et al.*, de 1991. Consideraron que los trabajadores de ciertos departamentos habían sido mal clasificados en relación con la exposición a o-toluidina, y desarrollaron un nuevo estudio conforme a la actualización de las categorías de exposición. Los autores concluyeron que sus resultados eran coincidentes con los obtenidos en los estudios anteriores y confirmaron que los trabajadores de la planta habían sufrido un incremento del riesgo de cáncer de vejiga.

Hanley *et al.*, (2012) y posteriormente Carreón *et al.*, (2014) efectuaron otra actualización que incluyó un estudio retrospectivo de los niveles ambientales a o-toluidina y a los demás contaminantes del estudio de Ward *et al.*, (1991) en relación con la incidencia de cáncer y mortalidad de los trabajadores de la industria química. Se confirmó un exceso de casos de cáncer de vejiga en comparación con la población del estado de Nueva York, con mayores incrementos entre trabajadores expuestos a un nivel estimado como moderado/alto y en el mayor cuartil de exposición acumulada. Teniendo en cuenta las otras exposiciones concurrentes, los autores concluyeron que la o-toluidina es la responsable más probable del aumento de la incidencia de cáncer de vejiga.

Richardson *et al.*, (2007) desarrollaron un estudio de casos control basado en la población incluida en el registro canadiense de cáncer masculino de vejiga urinaria en el que se contempló la exposición laboral a cerca de 12.000 agentes químicos. El resultado final estableció que 29 compuestos químicos presentaban un incremento significativo de la relación dosis respuesta. Mientras que la 4-cloro-o-toluidina mostraba una relación dosis respuesta significativa, la o-toluidina no mostró un riesgo excesivo.

Stasik (1988) llevó a cabo un estudio normalizado de la incidencia del cáncer de vejiga urinaria entre trabajadores varones dedicados a la fabricación 4-cloro-o-toluidina, utilizado en la fabricación del plaguicida clordimeformo. La tasa de incidencia de carcinomas uroteliales en la subcohorte expuesta a 4-cloro-o-toluidina fue 73 veces mayor que la esperable y comparable con los resultados obtenidos con otras arilaminas policíclicas ya identificadas como agentes carcinógenos para los humanos. Los autores concluyeron que los resultados sugerían una asociación entre la exposición laboral a 4-cloro-o-toluidina y los carcinomas en las vejigas urinarias observadas. Aunque contemplaron la presencia de otras aminas monocíclicas no las consideraron como determinantes. Los niveles de exposición no fueron cuantificados.

#### Estudios en animales

Se han publicado varias investigaciones sobre la carcinogenicidad de la o-tolui-



dina suministrada por vía oral en ratas macho F-344: (Weisburger *et al.*, 1978, Hecht *et al.*, 1982) y con ratas macho y hembra F344 (NCI, 1979).

Weisburger *et al.*, (1978) analizaron la inducción de tumores mediante la administración oral a ratas y a ratones macho y hembra de 21 aminas aromáticas o derivados, incluida la o-toluidina. Ésta última, administrada a dosis de 8.000 o 16.000 mg/kg durante 3 meses o de 4.000 o 8.000 mg/kg durante 15 meses indujo tumores en uno o más tejidos. En el caso de ratas macho, se observaron numerosos fibromas y fibrosarcomas subcutáneos. También fueron detectados carcinomas de células transicionales de la vejiga así como un incremento de tumores diversos.

Hecht *et al.* (1982) administró oralmente clorhidrato de orto toluidina y o-nitrosotolueno a dosis de 0,028 mol/kg a grupos de 30 ratas macho F 344 durante 72 semanas. Ambos compuestos indujeron tumores de la vejiga y de hígado, mientras que o-nitrosotolueno generó significativamente más tumores de vejiga (16/30 ratas) y de hígado (20/30 ratas) que el clorhidrato de o-toluidina (vejiga 4/30, hígado 37/0). Ambos compuestos también causaron, con incidencias similares, tumores peritoneales y fibroma en la piel y en el bazo, mientras que el clorhidrato de o-toluidina generó más tumores mamarios (13/30) que o-nitrosotolueno (3/30). Se puede concluir que o-nitrosotolueno es un compuesto más potente en la generación de tumo-

res especialmente en la vejiga y en el hígado, revelando la importancia de la oxidación metabólica de la o-toluidina.

NCI (1979) desarrolló un ensayo, de dos años de duración, en el que se administró oralmente clorhidrato de orto toluidina a ratas y ratones distribuidos por género en sendos grupos de 50 ejemplares a concentraciones de 3.000 o 6.000 ppm para ratas y 1.000 o 3.000 ppm para ratones durante 101 a 104 semanas. Los resultados de formación de carcinomas de las células transicionales de la vejiga urinaria en ratas hembra resultaron especialmente adecuados para establecer un modelo de dosis respuesta. El correspondiente análisis BMD (Benchmark Dose) de los datos de incidencia del carcinoma de las células transicionales de la vejiga urinaria en ratas hembra expuestas a o-toluidina durante dos años permite obtener un valor de dosis de referencia BMD 10 (incidencia de tumores del 10%) de 42,2 mg/kg/día.

NTP (2014), después de evaluar varios estudios de administración oral en ratas y en ratones, concluyó que los datos muestran que la o-toluidina causa neoplasmas de vejiga urinaria en ratas hembra, con resultados menos evidentes en ratas macho. La exposición a o-toluidina en ratas hembra F344 presenta una relación dosis-respuesta que es estadísticamente significativa, en carcinoma e hiperplasia de las células transaccionales de la vejiga urinaria especialmente.

## RECOMENDACIÓN

La evaluación realizada por NTP (2014) de la carcinogenicidad concluyó que los datos globales obtenidos a partir de los informes de exposición analizados, muestran que la o-toluidina causa neoplasmas de vejiga urinaria en ratas. Estos resultados, junto a los estudios epidemiológicos con humanos y con las investigaciones que han demostrado los mecanismos de su capacidad carcinogénica, permiten confirmar que la o-toluidina es un carcinógeno para el hombre en base a la existencia de evidencias en animales.

Al tratarse de un compuesto cancerígeno con efecto genotóxico, el establecimiento de un valor límite de exposición ambiental sólo puede obtenerse mediante el cálculo de valor de riesgo. El modelo dosis respuesta obtenido a partir del estudio NCI (1979) sobre la exposición a clorhidrato de o-toluidina de ratas hembra F344 y la generación de carcinoma e hiperplasia de las células transaccionales de la vejiga urinaria han permitido obtener un valor BMD10

de 42,2 mg/kg/día. Este valor, considerando una exposición de 5 días a la semana, 48 semanas anuales y 40 años de vida laboral, un peso corporal de 70 kg, un volumen de aire inhalado de 10 m<sup>3</sup> y una absorción respiratoria equivalente a la oral, corresponde un nivel de dosis de 840 mg/m<sup>3</sup>.

La aplicación de un factor de incertidumbre de 4 para pasar de ratas a humanos permite obtener un valor de 210 mg/m<sup>3</sup> para un incremento del riesgo de cáncer del 10%.

Se ha tenido en cuenta la relación lineal del incremento de riesgo frente a la dosis: riesgo de tumor 1:10 a un valor BMD10 de 210 mg/m<sup>3</sup>, un riesgo de tumor de 1:1.000 a un valor de 2,10 mg/m<sup>3</sup>, un riesgo de tumor de 1:10.000 a un valor de 0,210 mg/m<sup>3</sup>. Por lo tanto un el VLA-ED<sup>®</sup> de 0,5 mg/m<sup>3</sup> (0,1 ppm) situaría el riesgo de cáncer en una proporción próxima al 0,025%.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

## BIBLIOGRAFÍA

BASF (1979) Bericht über die gewerbetoxikologische Grundprüfung. Unveroeffentlichte Untersuchung der Abt. Toxikologie (BASF, 77/448, 10.09.1979).

Böhm F, Schmid D, Denzinger S, Wieland WF, Richter E (2011) DNA adducts of orthotoluidine in human bladder. Biomarkers 16(2): 120-128.

Brock WJ, Hundley SG, Lieder PH (1990) Hepatic macromolecular binding and tissue distribution of ortho- and para-toluidine in rats. Toxicol Lett 54(2-3): 317-325.

Brown K, Teass A, Simon S, Ward E (1995) A biological monitoring method for o-toluidine in urine using high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Applied occupational and environmental hygiene*, 10(6):557–565.

Carreón T, Hein MJ, Viet SM, Hanley KW, Ruder AM, Ward EM (2010) Increased bladder cancer risk among workers exposed to o-toluidine and aniline: a reanalysis. *Occup Environ Med* 67(5): 348-350.

Carreón T, Hein MJ, Hanley KW, Viet SM, Ruder AM (2014) Bladder cancer incidence among workers exposed to o-toluidine, aniline and nitrobenzene at a rubber chemical manufacturing plant. *Occup Environ Med* 71(3): 175-182.

Case RA, Pearson JT (1954) Tumours of the urinary bladder in workmen engaged in the manufacture and use of certain dyestuff intermediates in the British chemical industry. II. Further consideration of the role of aniline and of the manufacture of auramine and magenta (fuchsine) as possible causative agents. *Br J Ind Med* 11(3): 213-216.

Cesarone C, Bolognesi C, Santi L (1982) Evaluation of damage to DNA after in vivo exposure to different classes of chemicals. *Archives of toxicology, Suppl.* 5:355–359.

Cherrie JW, Gorman Ng M, Shafrir A and Van Tongeren M, Mistry R, Sobey M, Corden C, Rushton L, Hutchings S (2011a) Health, socioeconomic and

environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work. o-Toluidine.

Cherrie JW, Gorman Ng M, Shafrir A, Van Tongeren M, Searl A, Sanchez-Jimenez A, Mistry R, Sobey M, Corden C, Rushton L, Hutchings S (2011b) Health, socioeconomic and environmental aspects of possible amendments to the EU Directive on the protection of workers from the risks related to exposure to carcinogens and mutagens at work.

English JC, Bhat VS, Ball GL, McLellan CJ (2012). Establishing a total allowable concentration of o-toluidine in drinking water incorporating early lifestage exposure and susceptibility. *Regul Toxicol Pharmacol* 64(2): 269-284.

Goldblatt MW (1955) Research in industrial health in the chemical industry. *Brit J Ind Med* 12:1-20.

Golka K, Prior V, Blaszkewicz M, Bolt HM (2002) The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines : a review considering ethnic differences. *Toxicol Lett.* 128: 229-241.

Hanley KW, Viet SM, Hein MJ, Carreón T, Ruder AM (2012) Exposure to o-toluidine, aniline, and nitrobenzene in a rubber chemical manufacturing plant: A retrospective exposure assessment update. *J Occup Environ Hyg* 9(8): 478-490.

Hecht SS, El-Bayoumy K, Tulley L, LaVoie E (1979) Structure-mutagenicity relationships of N-oxidized derivatives of aniline, o-toluidine, 2'-methyl-4-aminobiphenyl, and 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl. *J Med Chem* 22(8): 981-987.

Hecht S, El-Bayoumy K, Riverson A, Fiala E (1982) Comparative carcinogenicity of otoluidine hydrochloride and o-nitrosotoluene in F-344 rats. *Cancer letters*, 16:103– 108.

Hecht S, El-Bayoumy K, Riverson A, Fiala E (1983) Bioassay for carcinogenicity of 3,2'-dimethyl-4-nitrosobiphenyl, o-nitrosotoluene, nitrosobenzene and the corresponding amines in Syrian golden hamsters. *Cancer letters*, 20(3):349–354.

IARC (1987) Ortho-toluidine. In: Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs Volumes 1–42. Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 362–363.

IARC (2000) ortho-Toluidine. In *Some Industrial Chemicals*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 77. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 267-322.

IARC (2010) ortho-Toluidine. In *Some Aromatic Amines, Organic Dyes, and Related Exposures*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, vol. 99. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. pp. 395-439.

IARC (2012) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A review of human carcinogens: chemical agents and related occupations. Volume 100 F. Pages 93-100.

Jones CR, Liu YY, Sepai O, Yan H, Sabbioni G (2005) Hemoglobin adducts in workers exposed to nitrotoluenes. *Carcinogenesis* 26(1): 133-143.

Korinth G, Weiss T, Penkert S, Angerer J, Drexler H (2006) Case report Dermal absorption of aromatic amines in workers with different skin lesions: a report on 4 cases. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 1(17).

Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2007) Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 64(6): 366-372.

Kulkarni B, Fiala ES, Weisburger JH (1983) Estimation of N-hydroxy-o-toluidine, a urinary metabolite of o-toluidine and o-nitrosotoluene, by high performance liquid chromatography with electrochemical detection. *Carcinogenesis* 4(10): 1275-1279.

Lüersen L, Wellner T, Koch HM, Angerer J, Drexler H, Korinth G (2006) Penetration of  $\beta$ naphthylamine and o-toluidine through human skin in vitro. *Arch Toxicol* 80(10): 644-646.