

CUADRO 5-2
Resumen de la Carcinogenicidad Oral del Estudio del NCI (1978)

Especie/ Cepa	Sexo	Dosis o Exposición ^a (ppm)	Duración del tra- tamiento ^a (semanas)	Duración del es- tudio (semanas)	Pureza del compuesto	Vehículo o estado físico ^a	Organo blanco	Tipo de tumor	Incidencia del tumor (valor P)
Ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	M	603	82	82	99,3%	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	9/17 3/17
Ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	H	603	82	82	99,3%	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	0/18 6/18
Ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	M	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	8/79 ^b 9/79
Ratones/ (C57BL/6 x C3H/Anf)F ₁	H	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado estómago	hepatoma papiloma	0/87 ^b 27/87
Ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	M	603	82	82	99,3%	dieta	hígado	hepatoma	7/17
Ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	H	603	82	82	99,3%	dieta	hígado	hepatoma	0/18
Ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	M	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado	hepatoma	5/90 ^b
Ratones/ (C57BL/6 x AKR)F ₁	H	0,0	NA	82	NA	dieta	hígado	hepatoma	1/82 ^b

^a Tratamiento por sonda, a 215 mg/kg de clorobencilato/kg/día en gelatina al 0,5% entre los días 7-28 de vida. El compuesto fue entonces administrado en la dieta a 603 ppm durante 79 semanas más y los sobrevivientes fueron sacrificados cuando tenían 83 semanas de edad.

^b Total de ratones control negativo a los que se les hizo necropsia.

NA = no se aplica.

informa de concentraciones de prueba ni se brindan datos.

En un resumen, Sobti *et al.* (1981) afirman que el clorobencilato, en niveles de 3 microgramos/mL, no aumentó la frecuencia del intercambio de cromátidas hermanas pero si indujo aberraciones estructurales numéricas de cromátidas y cromosomas en células linfoides de humanos (LAZ-007). En un informe subsecuente del mismo laboratorio (Sobti *et al.*, 1983), se informó que el clorobencilato era citotóxico y causó retrasos de la división celular, pero no indujo el intercambio de cromátidas hermanas cuando se le probó con concentraciones molares de 10^{-6} ; 10^{-5} y 10^{-4} en la misma línea celular que en el estudio previo. Estas concentraciones corresponden a 0,3; 3 y 30 microgramos/mL. La prueba fue realizada sin activación, y no se calificaron las aberraciones cromosómicas en este informe.

Se obtuvieron resultados negativos para el clorobencilato (pureza del 97%) en el ensayo de morfología de espermatozoides de ratón. El estudio fue efectuado con ratones macho de la cepa (C57BL/6 x C3H)F1 a los que se inyectaron dosis intraperitoneal de 0,75; 0,38; 0,19; 0,09 y 0,05 g/kg/día de clorobencilato en 0,25 mL de aceite de maíz durante cinco días consecutivos (Osterloh *et al.*, 1983).

5.3. Teratogenicidad

En la literatura disponible, no se localizaron datos pertinentes acerca del potencial teratogénico del clorobencilato.

5.4. Otros efectos sobre la reproducción

En un estudio de 99 días en el que se usaron 20; 100; 500 ó 2 500 ppm de clorobencilato en la dieta, se encontraron lesiones espermáticos y atrofia testicular en 25% (5/20) de las ratas tratadas con 2 500 ppm de clorobencilato. Se identificó un "nivel sin efecto observado"(NOEL) de 500 ppm para este estudio (Potrepka, 1978).

En un estudio de tres generaciones, las ratas F0 fueron alimentadas con 50 ppm, y generaciones subsecuentes fueron alimentadas con 25 ó 50 ppm de clorobencilato en la dieta. Se encontró una disminución significativa de los pesos testiculares en machos

F₁₀ con el nivel de dosis de 50 ppm, en comparación con los controles (Woodard Research Corporation, 1976).

En estudios crónicos (véase la Sección 5.5.) también ha sido observada la atrofia testicular con incidencias más altas en ratas alimentadas con clorobencilato en la dieta, en comparación con las ratas que recibieron la dieta control (NCI, 1978; Horn *et al.*, 1955).

5.5. Toxicidad crónica

Alguna información sobre toxicidad puede obtenerse del estudio de carcinogenicidad de NCI (1978). Hubo aumentos significativos y relacionados con la dosis en la atrofia testicular en ratas Osborne-Mendel macho alimentadas con dietas con "promedio ponderado en el tiempo" de 1 600 ó 2 995 de clorobencilato durante 78 semanas (NCI, 1978). Los detalles de los experimentos se presentan en la Sección 5.1. Hubo atrofia testicular en 53% (26/49) de las ratas alimentadas con 1 600 ppm y 63% (31/49) de las ratas alimentadas con 2 995 ppm de clorobencilato, en comparación con 20% (9/44) para los controles. No se observaron otros efectos histopatológicos no neoplásicos en ambos sexos de ratas del estudio de NCI (1978), y la supervivencia no se vio afectada por el tratamiento. Ocurrieron depresiones leves y relacionadas con la dosis en los pesos medios corporales durante las semanas 10 a 90, tanto en machos como en hembras. Las hembras habían recibido 1 175 ó 2 229 ppm de clorobencilato en la dieta. Ratones B6C3F1 alimentados con 4 231 ó 7 846 ppm (machos) y 3 200 ó 5 908 ppm (hembras) de clorobencilato en la dieta no tuvieron efectos adversos sobre la supervivencia ni efectos histopatológicos no neoplásicos (NCI, 1978). Se observó una depresión leve y relacionada con la dosis en la media de peso corporal de hembras a lo largo del estudio, y en machos hasta la semana 80 del estudio.

Horn *et al.* (1955) encontraron atrofia testicular en 69% (9/13) de ratas Carworth Farm macho alimentadas con 50 ppm y 100% (14/14) en las alimentadas con 500 ppm de clorobencilato durante dos años, en comparación con 25% (4/16) para el grupo control. También se observó una reducción significativa en el crecimiento para los machos del grupo de 500 ppm (Horn *et al.*, 1955). No se notaron otros efectos histopatológicos, y la supervivencia no se vio afectada por el tratamiento. Veinte machos y 20 hembras fueron

probadas con niveles de 0 y 500 ppm, y 20 machos y ninguna hembra lo fueron con el nivel de dosis de 50 ppm.

En un estudio inédito, efectuado por Hazelton Laboratories (1965), perros sabuesos adultos no cruzados (tres machos y tres hembras/grupo de dosis) fueron alimentados con 0; 100 ó 500 ppm de clorobencilato en la dieta durante 104 semanas. Otro grupo de perros recibieron 5 000 ppm de clorobencilato durante 1 a 14 semanas y 3 000 ppm de clorobencilato a lo largo de 20 a 104 semanas. Los efectos del tratamiento con clorobencilato fueron resumidos por Reuber (1980), que aparentemente tuvo acceso al informe. Los perros que ingirieron el nivel de dosis de 5 000 ppm de clorobencilato tuvieron apetito escaso, disminuyeron de peso y desarrollaron anemia hacia la 13a semana. También hubo aumentos en la fosfatasa alcalina sérica, disminución de las proteínas séricas y reversión de la relación de albúmina/globulina. Un perro que recibió la dosis de 3 000 ppm experimentó diarrea, disminución de peso y anemia hacia la 56a semana. Algunos perros de cada grupo de dosis desarrollaron anemia y cambios cardíacos, y perros del grupo de dosis de 5 000 ppm tuvieron agrandamiento de bazo e hígado. El examen histológico reveló hematopoyesis extramedular del hígado y el bazo e hiperplasia eritroidea de médula o sea en el grupo de dosis más alta (Reuber, 1980).

5.6. Otra información pertinente

Las DL_{50} orales agudas para ratas fueron, según se informa, de 1 040 mg/kg para machos y 1 220 mg/kg para hembras (Gaines, 1960, 1969). También se informó de una DL_{50} de 700 mg/kg para las ratas (NIOSH, 1983). Una DL_{50} oral para los ratones fue de 729 mg/kg (NIOSH, 1983) y de 700 mg/kg para los hámsters (NIOSH, 1983; Cabral *et al.*, 1979).

Una CL_{50} por inhalación de 500 ppm para un mamífero no especificado fue mencionada en NIOSH (1983), y una DL_{50} dérmica para ratas fue > 5 000 mg/kg (Gaines, 1960).

Después de la administración oral de 100 a 3 160 mg/kg a ratones y ratas albino macho se observaron hinchazón y depresión con todos los niveles (Horn *et al.*, 1955). También hubo signos de lagrimeo, salivación, diarrea y respiración rápida y profunda. Con los niveles de dosis más altos muchos animales presentaban los

miembros anteriores distendidos y carecían de reflejos de dolor, ubicación y enderezamiento seguidos de coma y muerte. Al realizar la necropsia, se observó en los animales hemorragia pulmonar e irritación intestinal (Horn *et al.*, 1955).

6. TOXICIDAD ACUATICA

6.1. Toxicidad aguda

El valor de CL_{50} estático en 48 h para el clorobencilato en la trucha arcoiris *Salmo gairdneri* fue 0,710 mg/L (USDI, 1968).

La CE_{50} en 48 h para la inmovilización de *Daphnia pulex*, fue de 0,870 mg de clorobencilato/L (Sanders y Cope, 1966). La inmovilización de *Daphnia magna* en el lapso de 50 h requirió 1,4 mg de clorobencilato/L (Anderson, 1960). Otra especie común de cladocero *Simocephalus serrulatus*, fue levemente más sensible que *Daphnia sp.*, con CE_{50} en 48 h para la inmovilización de 0,550 mg de clorobencilato/L (Sanders y Cope, 1966).

6.2. Efectos crónicos

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de los efectos de la exposición crónica del clorobencilato para organismos acuáticos.

6.3. Efectos sobre las plantas

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de los efectos del clorobencilato para plantas acuáticas.

6.4. Residuos

No se localizaron, en la literatura disponible, datos pertinentes acerca de los residuos de clorobencilato en organismos acuáticos o el medio acuático.

6.5. Otra información pertinente

El clorobencilato, según se informa, inhibió la actividad de la

Na^+K^+ ATPasa y la Mg^{2+} ATPasa, *in vitro* (Cutkomp *et al.*, 1972). Las actividades de las ATPasas, derivadas del encéfalo del pez de agallas azules fueron reducidas en 19,3 y 18,7%, respectivamente, con la concentración del clorobencilato de 41,7 mM.

7. GUIAS Y NORMAS EXISTENTES

7.1. Para humanos

No se han establecido las guías o normas que sugieran concentraciones de exposición permisibles para el aire.

La EPA ha establecido tolerancias para los residuos de clorobencilato en o sobre ciertos productos agrícolas como sigue: 15 ppm en o sobre las vainas de almendra; 5 ppm en o sobre manzanas, cítricos, sandías y peras; 0,5 ppm en o sobre semillas de algodón, carne, grasa y productos secundarios de la carne de vaca y oveja, y 0,2 ppm en o sobre almendras y nueces (Code of Federal Regulations, 1980).

FAO/WHO (1969) han establecido una IDA en humanos para el clorobencilato de 0,02 mg/kg/día o 1,2 mg/día para un humano de 60 kg. Debe notarse que esta recomendación fue hecha antes de la disponibilidad de los resultados de bioensayos de cáncer. La cancelación de algunos de los usos ha sido recomendada con base en la evidencia de que el clorobencilato es un carcinógeno en animales de experimentación que se ha demostrado tiene efectos testiculares adversos (44 FR 9562).

7.2. Para ambientes acuáticos

No se localizaron, en la literatura disponible, guías y normas para la protección de organismos acuáticos de los efectos tóxicos del clorobencilato.

8. EVALUACION DE RIESGO

Se ha encontrado que el clorobencilato es carcinogénico en ratones B6C3F1 macho y hembra (NCI, 1978) y en ratones macho

de dos cepas [(C57B1/6 x C3H/Anf F1) y (C57B1/6 x AKR) F1] (Innes *et al.*, 1969). Los datos de mutagenicidad disponibles sobre el clorobencilato son demasiado limitados para su uso en la evaluación del riesgo.

En un estudio de 99 días, 2 500 ppm de clorobencilato causaron lesiones espermáticas y atrofia testicular en ratas (Potrepka, 1978), y en un estudio de tres generaciones, ratas F_{1b} alimentadas con 50 ppm tuvieron disminución de pesos testiculares (Woodard Research Corporation, 1976).

Hubo aumentos significativos en las incidencias de atrofia testicular en ratas alimentadas con 1 600 o 2 995 ppm de clorobencilato durante 78 semanas (NCI, 1978), y en ratas alimentadas con 50 ó 500 ppm durante dos años (Horn *et al.*, 1955). Perros que recibieron 3 000 y 5 000 ppm de clorobencilato experimentaron cambios cardiacos, hematopoyesis extramedular del hígado y el bazo e hiperplasia de la médula ósea (Reuber, 1980).

Apéndice ICC con relación a la evaluación del riesgo.

El Apéndice ICC de este documento revisa otros estudios del clorobencilato en animales, pero los datos no requieren un cambio en la evaluación del riesgo.

REFERENCIAS

- ANDERSON, B.G. 1960. The toxicity of organic insecticides to *Daphnia*, In: C.M. Tarzwell (comp.), Biological Problems in Water Pollution Trans. 1959 Seminar. Cincinnati, Ohio, Robt. A. Taft San. Eng. Center Tech. Rept. W60-3, p. 94-95. (Citado en Battelle's Columbus laboratories, 1971)
- BARTSCH, E., D. EBERLE, K. RAMSTEINER, A. TOMANN y M. SPINDLER. 1971. The carbinole acaricides: Chlorobenzilate and chloropropylate. *Residue Rev.* 39: 1-88.
- BATELLE'S COLUMBUS LABORATORIES. 1971. Water Quality Criteria Data Book. Vol. 3. Effects of Chemicals on Aquatic Life. U.S. EPA, Washington, DC. Water Pollut. Contr. Res. Ser. 18050GW05/71.
- BCPC (British Crop Protection Council). 1977. Pesticide Manual, 5th ed. 594 p.
- BRADY, S.S., K.A. LEVY, H.F. ENOS, R.C. DUNCAN y C.D. PFAFFENBERGER. 1982. Development of methodology for determining human exposure to chlorobenzilate. ACS Symp. Ser. ISS Pestic. Residues Exposure. 182:105-118.
- BRL (Bionetics Research Laboratories). 1968. Evaluation of Carcinogenic, Teratogenic and Mutagenic Activities of Selected and Industrial Chemicals. I. Carcinogenic Study. Prepared for National Cancer Institute Report No. NCI DCCP-C6 1973-1-1. NTIS PB-223-157.
- CABRAL, J.R.P, F. RAITANO, T. MOLLNER, S. BRONCAYK y P. SHUBIK. 1979. Acute toxicity of pesticides in hamsters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 48(1): A192.
- CODE OF FEDERAL REGULATIONS. 1980. Etnyl 4,4-dichlorobenzilate. Tolerances for residues. 67 CFR 301.09.
- CUTKOMP, L.K., D. DESAIAH y R.B. KOCH. 1972. In vitro sensitivity of fish brain ATPases to organochlorine acaricides. *Life Sci.* 11(23): 1123-1233.
- FAHRIG, R. 1974. Comparative mutagenicity with pesticides. *IARC Sci. Publ.* 10: 161-181.
- FAO/WHO (Food and Agriculture Organization/World Health Organization)., 1969. Pesticide Residues in Food. Report of the

1968 joint meeting of the FAO working party of experts on pesticide residues and the WHO expert committee on pesticide residues. FAO Agric. Studies No. 78; WHO Tech. Report Ser. No. 417. (Cited in Bartsch et al., 1971)

FELDMAN, R.J. y E.I. MAIBACH. 1974. Percutaneous penetration of some pesticides and herbicides in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 28: 126-132.

GAINES, T.B. 1960. The acute toxicity of pesticides to rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2: 88-99.

GAINES, T.B. 1969. Acute toxicity of pesticides. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 14(3): 515-534.

HAWLEY, G.G. (Ed.). 1977. *The Condensed Chemical Dictionary*. Ninth edition. Van Nostrand Reinhold Company, NY. p. 194.

HAZELTON LABORATORIES. 1965. Two-year Dietary Feeding Study - Purebred Beagles; Chlorobenzilate, Final Report, Hazelton Laboratories. Estudio no publicado. (Citado en Reuber, 1980)

HORN H.J., R.B. BRUCE y O.E. PAYNTER. 1955. Toxicology of chlorobenzilate. *J. Agric. Food Chem.* 3(9): 752-756.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 1974. En: *Some Organochlorine Pesticides*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Man. Lyon, France: IARC, WHO, Vol. 5, p. 75.

IARC (International Agency for Research on Cancer). 1983. En: *Miscellaneous Pesticides*. IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Lyon, France: WHO. IARC, Vol. 30, p. 73.

INNES, J.R.M., B.M. ULLAND, M.G. VALERIO, et al 1969. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: A preliminary note. *J. Natl. Cancer Inst.* 42: 1101-1114.

JEPPSON, L.R. y F.A. GUNTHER. 1970. Acaricide residues on citrus foliage and fruits and their biological significance. *Residue Rev.* 33: 101-136.

KNOWLES, C.O. y S. AHMAD. 1971. Comparative metabolism of chlorobenzilate, chloropropylate, and bromopropylate acaricides by rat hepatic enzymes. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 49(6): 590-597.

LEVY, K.A., S.S. BRADY y C.D. PFAFFENBERGER. 1981. Chlorobenzilate residues in citrus worker urine. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 27(2): 235-238.

MANSELL, R.S., D.V. CALVERT, E.H. STEWART, et al. 1977. Fertilizer and pesticides movement from citrus groves in Florida flat-wood soils. Prepared for U.S. EPA, Environmental Research Laboratory, Athens, GA. EPA 600/2-77-177. NTIS PB 272-889.

MENZIE, C.M., 1972. Fate of Pesticides in the Environment. *Ann. Rev. Entomol.* 17: 199.

MIYAZAKI, S., G.M. BOUSH y F. MATSUMURA. 1969. Metabolism of 14 C-chlorobenzilate and 14 C-chloropropylate by *Rhodotorula gracilis*. *Appl. Microbiol.* 18(6): 972-976.

MIYAZAKI, S., G.M. BOUSH y F. MATSUMURA. 1970. Microbial degradation of chlorobenzilate (ethyl 4,4-dichlorobenzilate) and chloropropylate (isopropyl 4,4-dichlorobenzilate). *J. Agric. Food Chem.* 18(1): 87-91.

MORIYA, M., T. OHTA, K. WATANABE, T. MIYAZAWA, K. KATO y Y. SHIRASU. 1983. Further mutagenicity studies on pesticides in bacterial reversion assay system. *Mutat. Res.* 116(3-4): 185-216.

NCI (National Cancer Institute). 1978. Bioassay of chlorobenzilate for possible carcinogenicity. NCI Carcinogenesis Tech. Rep. Sci. No. 75. DHEW/PUB/NIH-78-1325. PB-287123. 89 p.

NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health)., 1983. RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances). May. 1983. Online.

OSTERLOH, J., G. LETZ, S. POND y C. BECKER. 1983. An assessment of the potential testicular toxicity of 10 pesticides using the mouse-sperm morphology assay. *Mutat. Res.* 116(3-4): 407-415.

QUELLETTE, R.P. y T.A. KING. 1977. *Chemical Week Pesticides Register*. McGraw-Hill Book Company, NY. p. 160.

PESTICIDE AND TOXIC CHEMICALS NEWS. 1981. Dr. Mel Reuber, pathologist, gest sharp censure, warning from his supervisor. 9(21): 22-23.

POTREPKA, R.F. (CED.). 1978. EPA memo of June 5, 1978 to T.B. Boyd (SPRD). Testicular atrophy in rats from chlorobenzilate. Position Document 3, U.S. EPA, Arlington, VA. (Citado en U.S. EPA., 1978)

REUBER, M.D. 1977. Carcinomas of the liver and forestomach in mice ingesting chlorobenzilate. *Digestion.* 16: 308-316.

REUBER, M.D. 1980. Carcinogenicity of chlorobenzilate in mice, rats and dogs, *Clin. Toxicol.* 16(1): 67-98.

SANDERS, H.O. y O.B. COPE. 1966. Toxicities of several pesti-

cides to two species of cladocerans. *Trans. Am. Fish Soc.* 95(2): 165-169.

SOBTI, R.C., A. KRISHAN, C. PFAFFENBERGER, P.W.A. MANSELL y J. DAVIES. 1981. Cytogenetic monitoring of environmental pollutants in south Florida, USA. *Proc. Assoc. Cancer Res. Am. Soc. Clin. Oncol.* 22(0): 110.

SOBTI, R.C., A. KRISHAN y J. DAVIES. 1983. Cytokinetic and cytogenetic effect of agricultural chemicals on human lymphoid cells in vitro. II. Organochlorine pesticides. *Arch. Toxicol.* 52(3): 221-231.

SRI (Stanford Research Institute). 1983. *Directory of Chemical Producers*. SRI International, Menlo Park, CA.

TU, C.M. y J.R.W. MILES. 1976. Interactions between insecticides and soil microbes. *Residue Rev.* 64: 17-65.

USDI (United States Department of the Interior). 1968. *Water Quality Criteria: Report of the National Technical Advisory Committee to the Secretary of the Interior*. Fed. Water Pollut. Contr. Admin., Washington, DC.

U.S. EPA. 1978. Chlorobenzilate: Position Document 3. Prepared by J.B. Boyd, Special Pesticide Review Division. U.S. EPA, Arlington, VA, for U.S. EPA. Washington, DC. NTIS PB 80-21-3887. 123 p.

U.S. EPA. 1980. 1977 TSCA Plant and Production file. On tape.

WARE, G.W., D.G. CROSBY y J.W. GILES. 1980. Photodecomposition of DDA. *Arch. Environ. Toxicol.* 9(2): 135-146.

WHEELER, W.B., D.F. ROTHWELL y D.H. HUBBELL. 1973. Persistence and microbial effects of Acrol and chlorobenzilate to two Florida soils. *J. Environ. Qual.* 2(1): 115-118.

WOLFE, H.R., W.F. DURHAM y J.F. ARMSTRONG. 1967. Exposure of workers to pesticides. *Arch. Environ. Health.* 14: 622-633. (Citado en U.S. EPA., 1978)

WOODARD RESEARCH CORPORATION. 1976. Chlorobenzilate Safety Evaluation by Dietary Feeding to Rats for 104 Weeks: Final Report. (Unpublished). Geigy Chemical Corporation, Yonkers, NY. Confidential. (Citado en U.S. EPA., 1978 and Reuber, 1980)

APENDICE A:

LITERATURA INVESTIGADA

Este perfil está basado en datos identificados mediante investigaciones computarizadas de literatura de :

CA SEARCH (Archivos 308, 309, 310, 311, 320)

TOXLINE

MEDLINE

RTECS

SCI SEARCH

OHM TADS

STORET

SRC Environmental Fate Data Bases

SANSS

AQUIRE

Estas investigaciones fueron llevadas a cabo en agosto de 1983. Además se hicieron investigaciones manuales en el Chemical Abstracts (Indices Colectivos 6,7 y 8, y se revisaron las siguientes fuentes secundarias:

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1980. TLVs: Documentation of the Threshold Limit Values, 4th ed. (Includes Supplemental Documentation, 1981). Cincinnati, OH. 486 p.

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists). 1982. TLVs: Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents in the Workroom Environment. Cincinnati, OH. 94 p.

BCPC (British Crop Protection Council). 1977. Pesticide Manual, 5th ed., H. Martin and C.R. Worthing, Ed. British Crop Protection Council. 593 p.

CLAYTON, G.D. y F.E. CLAYTON (Eds.). 1981. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd rev. ed., Vol. 2A. John Wiley and Sons, NY. 2878 p.

CLAYTON, G.D. y F.E. CLAYTON (Eds.). 1981. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd rev. ed., Vol. 2B. John Wiley and Sons, NY. 2879-3816 p.

CLAYTON, G.D. y F.E. CLAYTON (Eds.). 1982. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*, 3rd rev. ed., Vol. 2C. John Wiley and Sons, NY. 3817-5112 p.

GRAYSON, M. y D. ECKROTH (Eds.). 1978-1983. *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology*, 3rd ed. John Wiley and Sons, NY. 23 Volúmenes.

HAMILTON, A. y H.L. HARDY. 1974. *Industrial Toxicology*, 3rd ed. Publishing Sciences Group, Inc., MA. 575 p.

ITII (International Technical Information Institute). 1982. *Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual for Handling and Disposal with Toxicity and Hazard Data*. ITII, Tokyo, Japan. 700 p.

NTP (National Toxicology Program). 1983. *Carcinogenesis Testing Program. Chemicals on Standard Protocol. Management Status*.

QUELLETE, R.P. y J.A. KING. 1977. *Chemical Week Pesticide Register* McGraw-Hill Book Co., NY.

SAX, I.N. 1979. *Dangerous Properties of Industrial Materials*, 5th ed. Van Nostrand Reinhold Co., NY.

SRI (Stanford Research Institute). 1983. *Directory of Chemical Producers*. Menlo Park, CA.

U.S. EPA. 1982. *Chemical Activities Status Report*, 3rd ed., (EPACASR). Offices of Pesticides and Toxicology Substances, Washington, DC, EPA 560/TIIS-82-002b.

U.S. EPA. 1982. *Status Report on Rebuttable Presumption Against Registration (RPAR) or Special Review Process. Registration Standards and the Data Call In Program*. Office of Pesticide Programs, Washington. DC.

U.S. EPA. 1983. *CHIB Existing Chemical Assessment Tracking System. Name and CAS Number Ordered Indexes*. Office of Toxic Substances, Whashington, DC.

USITC (United States International Trade Commission). 1982. *Synthetic Organic Chemicals. U.S. Production and Sales, 1981*. Washington, DC.

VERSCHUEREN, K. 1983. *Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals*, 2nd ed. Van Nostrand Reinhold Co., NY.

APENDICE B

Hoja técnica de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato

Referencia: BRL, 1968; Innes *et al.*, 1969

Especies, cepas, sexo: ratones, (C57BL/6 x C3H/Anf) F_1 , macho

Peso corporal: 0,36 kg (medido)

Tiempo de exposición (L_e) = 574 días

Duración del experimento (L_e) = 574 días

Tiempo de vida del animal (L) = 730 días (supuesto)

Lugar y tipo de tumor: hígado/hepatoma

Vía, vehículo: oral, por sonda en gelatina al 0,5% durante 21 días, luego en la dieta durante 533 días.

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis Transformada (mg/kg/día)	Incidencia No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinados)
0	0	8,79
215 mg/kg/día x 21 días	83,4	9,17
603 ppm en la dieta x 533 días		

$$q_1^* \text{ humano} = 1,66 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/día)}^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 6,02 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/día} = 4,21 \times 10^{-3} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg}$$

APENDICE C

Hojas técnicas de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato

Referencia: BRL, 1968; Innes et al., 1969

Especies, cepas, sexo: ratones, (C57BL/6 x C3H/KR) F_1 , macho

Peso corporal: 0,36 kg (medido)

Tiempo de exposición (t_e) = 574 días

Duración del Experimento (t_c) = 574 días

Duración de vida del animal (L) = 730 días (supuesto)

Lugar y tipo de tumor: hígado/hepatoma

Vía, vehículo: oral, por sonda en gelatina al 0,5% durante 21 días, luego en la dieta durante 553 días.

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis Transformada (mg/kg/día)	Incidencia/ No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinados)
0	0	5/90
215 mg/kg/día x 21 días 603 ppm en la dieta x 553 días	83,4	7/17

$$q_1^* \text{ humano} = 1,264 \times 10^{-1} \text{ (mg/kg/día)}^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 7,91 \times 10^{-5} \text{ mg/kg/día} = 5,54 \times 10^{-3} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg.}$$

APENDICE D

Hojas técnicas de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato

Referencia: NCI, 1978

Especies, cepas, sexo: Ratonés, B6C3F₁, macho

Peso corporal: 0,03 kg dosis baja. 0,025 kg dosis alta (medida)

Tiempo de exposición (t_e) = 546 días

Duración del experimento (L_e) = 630 días

Duración de vida del animal (L) = días

Lugar y tipo de tumor: carcinoma hepatocelular

Vía, vehículo: oral, dieta

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis transformadas (mg/kg/día)	Incidencia No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinados)
0	0	4/19
4231 ppm durante 546 días	476,7	32/48
7846 ppm durante 546 días	884,0	22/45+

+ Esta respuesta se omitió porque una prueba de χ^2 (45 FR 79318) indicó un ajuste pobre a un modelo de etapas múltiples.

$$q_1^* \text{ humano} = 5,51 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/día})^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 1,81 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/día} = 1,27 \times 10^{-2} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg.}$$

APENDICE E

Hojas técnicas de cáncer para la derivación del q_1^*

Compuesto: Clorobencilato
Referencia NCI, 1978
Especies, cepas, sexo: ratones, B6CBF₁, hembra
Peso corporal: 0,02^bkg dosis baja, 0,023 kg dosis alta
Tiempo de Exposición (t_e) = 546 días
Duración del experimento (L_e) = 637 días
Duración de vida del animal (L) = 730 días

Lugar y tipo de tumor: carcinoma hepatocelular
Vía, vehículo: oral, dieta

Dosis o Exposiciones Experimentales	Dosis Transformada (mg/kg/día)	Incidencia No. de Respuestas/ No. Probados (o Examinado)
0	0	0/20
3200 ppm durante 546 días	356,6	11/49
5908 ppm durante 546 días	658,3	13/50

$$q_1^* \text{ humano} = 1,69 \times 10^{-2} (\text{mg/kg/día})^{-1}$$

$$10^{-5} \text{ nivel de riesgo} = 6,17 \times 10^{-4} \text{ mg/kg/día} = 4,32 \times 10^{-2} \text{ mg/día para un hombre de 70 kg.}$$