

XILENOS

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LOS ISÓMEROS DE XILENOS

DLEP 53

2011

VLA-ED[®]: 50 ppm (221 mg/m³)
VLA-EC[®]: 100 ppm (442 mg/m³)
Notación: vía dérmica

NOMBRE	SINÓNIMO	Nº CAS	Nº CE
Orto-xileno	1,2-dimetilbenceno o-xilol	95-47-6	202-422-2
Meta-xileno	1,3-dimetilbenceno m-xilol	108-38-3	203-576-3
Para-xileno	1,4-dimetilbenceno p-xilol	106-42-3	203-396-5
Xilenos (mezcla de isómeros)	xilol	1330-20-7	215-535-7

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Los isómeros del xileno son líquidos inflamables e incoloros con un olor dulzón.

Peso molecular: 106,16
Fórmula molecular: C₈H₁₀
Factor de conversión
(20°C, 101kPa): 4,42 mg/m³ = 1 ppm
Solubilidad : insolubles en agua, miscibles con alcohol etílico, éter dietílico y otros disolventes orgánicos
Punto de fusión: -25°C (o-xileno), -48°C (m-xileno) y -13,2°C (p-xileno).
Punto de ebullición: 144°C (o-xileno), 139°C (m-xileno) y 138°C (p-xileno).
Presión de vapor: 0,88 kPa a 25°C (o-xileno), 1,1 kPa a 25°C (m-xileno) y 1,2 kPa a 25°C (p-xileno).
Densidad: 3,7 veces la del aire.
Límite de explosividad: inferior 1,0% y superior 3,5% (concentración en aire).

Umbral de olor: 0,5 - 1 ppm (2,2 – 4,4 mg/m³)

USOS MÁS FRECUENTES

El xileno está presente en tres formas isómeras, orto, meta y para-xileno. El xileno de calidad técnica es una mezcla comercial que contiene un 60-70% de meta-xileno, un 10-25% de para-xileno, un 10-20% de orto-xileno, un 6-10% de etilbenceno y pequeñas cantidades de otros hidrocarburos.

Se obtienen del petróleo y se utilizan en gasolinas, en síntesis química y en disolventes y limpiadores para una gran variedad de productos. A menudo, los xilenos están presentes junto con otros disolventes.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Los xilenos se absorben bien a través de los pulmones (Riihimäki *et al*, 1979). Los xilenos líquidos presentan una buena absorción cutánea (Engström *et al*, 1977), y un pequeño porcentaje del vapor se absorbe también por esta vía (Riihimäki y Pfäffli, 1978). La absorción de xileno en los pulmones después de 8 horas de exposición es del 60-65% de la cantidad inhalada (Sedivec and Flek, 1976; Riihimäki *et al*, 1979; Astrand *et al*, 1978) y no depende ni de la concentración ambiental, ni de la ventilación pulmonar, aunque sí de los parámetros fisiológicos del trabajador.

Los xilenos se eliminan inalterados en el aire exhalado y como metabolitos en la orina. La eliminación de xileno inalterado en la orina es despreciable. Después de 8 horas de exposición entre el 3% y el

6% de la cantidad absorbida se elimina inalterado en el aire exhalado. La concentración disminuye muy rápidamente durante las tres primeras horas posteriores a la exposición, para disminuir mucho más lentamente después. La eliminación parece ser bifásica con vidas medias de una y 20 horas para las dos fases. La eliminación urinaria de ácidos metilhipúricos supone el 95% de la cantidad de xilenos absorbida. La eliminación es también bifásica con vidas medias de 3,6 y 30 horas. Menos del 1% de la cantidad de xilenos absorbida se elimina como xilenoles conjugados con ácido mercaptúrico. Los xilenos se depositan en el tejido adiposo (Sedivec and Flek, 1976; Riihimäki *et al*, 1979), de donde se eliminan lentamente. La velocidad de eliminación depende del contenido en grasa y de la perfusión (Riihimäki *et al*, 1979, Riihimäki and Savolainen, 1980).

A los niveles de exposición que se suelen encontrar en los lugares de trabajo, el metabolismo es un proceso de primer orden y la relación entre la exposición y la concentración de metabolitos en orina es lineal (Sedivec and Flek, 1976; Ogata *et al*, 1970). El alcohol (Riihimäki *et al*, 1982) y la aspirina (Campbell *et al*, 1988) inhiben el metabolismo del xileno en un 50%. El etilbenceno lo inhibe en un 20% (Engström *et al*, 1984).

Se han encontrado diferencias entre el metabolismo de los xilenos en humanos y en animales de experimentación, que

pueden ser debidas a las diferentes dosis utilizadas en los estudios. La principal diferencia es la producción de p-metilbenzaldehído catalizada por la alcohol dehidrogenasa del pulmón e hígado en roedores y conejos (Carlone and Foots, 1974; Smith *et al*, 1982). La glucuronoconjugación, aparentemente ocurre cuando se satura el mecanismo de conjugación con glicina, que es el predominante en humanos, como lo pone de manifiesto la presencia de ácidos metilhipúricos en orina. (Sedivec and Flek, 1976).

Tanto en humanos como en animales, el xileno se deposita en los tejidos grasos después de la exposición por inhalación (Carlsson, 1981)

No se han descrito diferencias en la toxicocinética o toxicodinámica de los distintos isómeros del xileno. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo con xileno de calidad técnica.

A la hora de interpretar los estudios, es importante tener en cuenta que la mezcla de xilenos, utilizada en las primeras experimentaciones con animales y a la que los trabajadores estuvieron expuestos, contenía probablemente pequeñas cantidades de benceno, que pueden ser las responsables de la toxicidad hematopoyética descrita en algunas investigaciones.

Los efectos críticos del xileno son la irritación y los efectos sobre el sistema nervioso central. Puede producir irritación de los ojos y las membranas mucosas a concentraciones inferiores a

200 ppm y narcosis a concentraciones superiores (OSHA; AIHA 1978; Proctor, Hughes, and Fischman 1988, p. 511). Se han descrito irritaciones leves de los ojos y del tracto respiratorio superior en algunos sujetos expuestos a xileno durante 15-30 minutos a un nivel de 100 ppm (442 mg/m³) en estudios con voluntarios (Carpenter *et al*, 1975; Hastings *et al*, 1984). Los síntomas de sus efectos sobre el sistema nervioso central comienzan a aparecer también a niveles de exposición cercanos a 100 ppm (442 mg/m³) (Savolainen *et al*, 1979, 1980a+b, 1981; Gamberale *et al*, 1978; Olson *et al*, 1985). Este valor puede considerarse como un LOAEL.

Los xilenos no han dado muestras de mutagénesis ni carcinogénesis (Bos *et al*, 1981; Haworth *et al*, 1983; Connor *et al*, 1985; Donner *et al*, 1980; NTP, 1986).

Se ha observado fetotoxicidad en ratas expuestas a mezclas de xileno a 200 ppm (884 mg/m³) (Hass y Jakobsen, 1987). Es necesario profundizar en estos estudios con el fin de establecer la posible relevancia de estas observaciones en la exposición laboral.

La exposición crónica a xileno puede causar depresión del sistema nervioso central, anemia, hemorragia en las mucosas, hiperplasia en la médula ósea, aumento del tamaño del hígado y nefrosis. El contacto repetido con la piel produce sequedad y dermatitis (OSHA, Clayton and Clayton 1981, p. 3295).

RECOMENDACIÓN

Los estudios anteriormente citados, donde se indica un LOAEL de 100 ppm (442 mg/m³) para la irritación y los efectos sobre el sistema nervioso central de seres humanos, se consideraron una base adecuada para establecer los límites de exposición. Asimismo, se considera que un factor de incertidumbre de 2 sería suficiente dado que los efectos observados al nivel del LOAEL eran mínimos. Se recomienda un VLA-

ED[®] para 8 horas para el xileno de 50 ppm (221 mg/m³). Se propone un VLA-EC[®] de 100 ppm (442 mg/m³) para prevenir los efectos irritantes de la exposición a corto plazo. Se aconseja incluir también la notación "vía dérmica" dado que la absorción cutánea del xileno líquido podría contribuir significativamente al aporte total al organismo.

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

BIBLIOGRAFÍA

AIHA [1978]. Hygienic guide series. Akron, OH: American Industrial Hygiene Association.

Astrand, I, Engström, J and Ovrum, P. (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene. I. Uptake, distribution and elimination in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 185-194.

Bos, R.P. *et al* (1981). Non-mutagenicity of toluene, o-, m- and p-xylene, o-methylbenzylalcohol and o-methylbenzylsulfate in the Ames assay. *Mutat. Res* 88, 273-279.

Campbell, L., Wilson, H.K., Samuel, A.M. *et al* (1988). Interactions of m-xylene and aspirin metabolism in man. *Br. J. Ind. Health* 45, 127-132.

Carlone, M.F. and Fouts, J.R. (1974). In vitro metabolism of p-xylene by rabbit lung and liver. *Xenobiotica* 4, 705-715.

Carlsson, A (1981). Distribution and elimination of [14C] xylene in rat. *J-Work Environ. Health* 7, 51-55.

Carpenter, C.P. *et al* (1975). Petroleum hydrocarbon toxicity studies. V. Animal and human response to vapors of mixed xylenes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 33, 543-558.

Clayton G, Clayton F [1981]. *Patty's Industrial Hygiene and Toxicology*. 3rd revised edition. New York, NY: John Wiley & Sons.

Connor, T.H. *et al* (1985). Genotoxicity of organic chemicals frequently found in the air of mobile homes. *Toxicol. Lett.* 25, 33-40.

Donner, M. *et al* (1980). Genetic toxicology of xylenes. *Mutat. Res.* 74, 171-172

Engström, K., Husman, K. and Riihimäki. V. (1977). Percutaneous absorption of m-xylene in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 39, 181-189.

Engström, K., Riihimäki. V. and Laine, A. 1984. Urinary disposition of ethylbenzene and m-xylene in man

following separate and combined exposure.

Gamberale, F., Annwall, G. and Hultengren, M. (1978). Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 204-211.

Hass, U. and Jakobsen, B.M. (1987). Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: teratogen study and behavioural study. *Europ. Teratol. Abs.* 36, 25-26.

Hastings, L. *et al* (1984). Human sensory response to selected petroleum hydrocarbons. *Adv. Mod. Environ. Toxicol.* 6, 225-270.

Haworth, S. *et al* (1983). Salmonella mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environ. Mutagen. Suppl.* 1, 3-142.

National Toxicology Program (1986). Toxicology and carcinogenesis studies of xylenes (mixed) in F344/N rats and B6C3F1 mice. US Dept. of Health.

Ogata, M., Tomokuni, K. and Takasuka, Y. (1970). Urinary excretion of hippuric acid and m- or p-methylhippuric acid in the urine of persons exposed to vapours of toluene and m- or p-xylene as a test of exposure. *Br. J. Ind. Health* 27, 43-50. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 54, 355-363.

Olson, B.A., Gamberale, F. and Iregren, A. (1985). Co-exposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. *Br. J. Ind. Med.* 42, 117-122.

OSHA. Occupational Safety and Health Guideline for Xylene.

Proctor NH, Hughes JP, Fischman ML [1988]. *Chemical Hazards of the Workplace*. Philadelphia, PA: J.B. Lippincott Company.

Riihimäki. V. and Pfäffli, P. (1978). Percutaneous absorption of solvent vapours in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 4, 73-85.

Riihimäki. V. *et al* (1979). Kinetics of m-xylene in man. General features of absorption, distribution, biotransformation and excretion in repetitive inhalation exposure. *Scand. J. Work Environ. Health* 5, 217-231.

Riihimäki. V. and Savolainen, K. (1980). Human exposure to m-xylene. kinetics and acute effects on the central nervous system. *Ann. Occup. Hyg.* 23, 411-422.

Riihimäki. V., Savolainen, K and Pfaffili, (1982). Metabolic interactions between m-xylene and ethanol. *Arch. Toxicol.* 49, 253-263.

Savolainen, K., Riihimäki. V. and Linnoila, M. (1979). Effects of short-term exposure on psychophysiological functions in man. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 44, 201-211.

Savolainen, K. *et al* (1980a). Effects of short-term m-xylene exposure and physical exercise on the central nervous system. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 45, 105-121.

Savolainen, K. *et al* (1980b). Effects of xylene and alcohol on vestibular and visual functions in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 6, 94-103.

Savolainen, K. and Riihimäki. V. (1981). An early sign of xylene effect on human

equilibrium. Acta Pharmacol. Et Toxicol. 48, 279-283.

Sedivec, V. and Flek, J. (1976). The absorption, metabolism and excretion of xylenes in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health 37, 205-217.

Smith, B, Plummer, J. Wolf C. *et al*

(1982). p-Xylene metabolism by rabbit lung and liver and its relationship to the selective destruction of pulmonary cytochrome P-450. J. Pharmacol. Exp. Ther. 223, 736-742.