

2-METOXIETANOL Y ACETATO DE 2-METOXIETILO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO
DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL 2-METOXIETANOL Y
ACETATO DE 2-METOXIETILO

DLEP 70

2011

2-METOXIETANOL (2ME)

VLA-ED[®] : 1 ppm (3 mg/m³)

VLA-EC[®] : -

Notación : vía dérmica

Sinónimos : 2ME, EGME, Éter monometílico del etilen glicol, Monometil glicol éter, Metil glicol, Metil oxitol, Dowanol[®] EM, Metil cellosolve[®].

Nº CAS : 109-86-4

Nº CE : 203-713-7

ACETATO DE 2-METOXIETILO (2MEA)

VLA-ED[®] : 1 ppm (5 mg/m³)

VLA-EC[®] : -

Notación : vía dérmica

Sinónimos : 2MEA, EGMEA, Acetato de etilenglicol monometil éter, Acetato de metilglicol, Acetato de 2-metoxietanol, Acetato de metil cellosolve[®].

Nº CAS : 110-49-6

Nº CE : 203-772-9

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Líquidos incoloros, volátiles e inflamables con un ligero olor dulce y con sabor amargo.

2-Metoxietanol

Factor de conversión:	3,11 mg/m ³ = 1 ppm (20°C, 101 kPa)
Peso molecular:	76,09
Fórmula molecular:	C ₃ H ₈ O ₂
Solubilidad:	miscible en agua y en disolventes orgánicos
Punto de fusión:	-85,1°C
Punto de ebullición:	124°C
Presión de vapor:	1,3 kPa a 20°C
Densidad:	2,6 veces la del aire
Límite de explosividad:	inferior 2,5% y superior 19,8% (concentración en aire)
Umbral de olor:	2,3 ppm

Acetato de 2-metoxietilo

Factor de conversión:	4,90 mg/m ³ = 1 ppm (20°C, 101 kPa)
Peso molecular:	118,13
Fórmula molecular:	C ₅ H ₁₀ O ₃
Solubilidad:	miscible en agua y en disolventes orgánicos
Punto de fusión:	-65°C
Punto de ebullición:	145°C
Presión de vapor:	0,27-0,50 kPa a 20°C
Densidad:	4,07 veces la del aire
Límite de explosividad:	inferior 1,7 % y superior 8,2% (concentración en aire)
Umbral de olor:	0,64 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

El 2ME se sintetiza por reacción entre metanol y óxido de etileno. El 2MEA se produce mediante esterificación de 2ME.

Se utilizan en pinturas y esmaltes, tintas de impresoras, envases de plástico para alimentos, pigmentos, procesos fotográficos y fotolitográficos, CDs, circuitos, productos de limpieza y como anticongelante.

Su uso en productos de consumo se prohibió tras la clasificación, en 1994, como tóxicos para la reproducción. A partir de ese momento bajó considerablemente su utilización.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Debido a la estructura química y a la alta solubilidad del 2ME y 2MEA, las dos sustancias químicas se absorben fácilmente por todas las vías y se distribuyen rápidamente por el cuerpo. La captación por vía inhalatoria es del 76% de la cantidad inhalada. La absorción por la piel se estima que es 2,8 mg/cm²/hora (Dugard *et al.*, 1984).

El 2ME se distribuye de forma uniforme entre la sangre y los tejidos, con excepción del tejido adiposo. El principal metabolito del 2ME y del 2MEA es el ácido metoxiacético (MAA) cuya distribución en los tejidos es también bastante uniforme.

El 2MEA se hidroliza a 2ME por acción de las carboxilesterasas presentes en la mucosa nasal, hígado, riñones, pulmones y en la sangre. La ruta metabólica más importante del 2ME es la oxidación vía metoxiacetaldehído a MAA. La reacción metabólica es inhibida por etanol y en ella

juega gran importancia la alcohol deshidrogenasa ya que se observó una supresión casi completa del metabolismo tras la administración de pirazol a ratas.

En una exposición en humanos a 5 ppm de 2ME durante 4 horas y en reposo, se estimó que el 86% de la cantidad inhalada fue excretada en orina como MAA. La vida media de MAA en humanos en orina es de 77 h, mientras que, la vida media en suero y en plasma es de 6 h en ratones y de 20 h en monos.

Además del MAA, por resonancia magnética nuclear se identificaron en orina los siguientes metabolitos: metoxietil glucurónido, sulfato de metoxietilo, etilen glicol, ácido glicólico, metoxiacetil glucurónido, metoxiacetil glicina, metoxicitrato y ácido metoxibuténico. La formación de metoxiacetil-CoA, que actúa como "falso sustrato" en el ciclo de Krebs, puede estar relacionada con los efectos tóxicos del 2ME sobre la reproducción.

Efectos tóxicos

Datos en animales

El 2ME y el 2MEA tienen una toxicidad aguda moderada. La LD₅₀ para el 2ME va de 0,9 a 3,4 g/kg de peso corporal, dependiendo de la especie y el método de administración. La LC₅₀ para inhalación es 4600 mg/m³ (1480 ppm). En una exposición de 4 horas a 1.000 ppm se observó esperma atrofiado en ratas macho, y a 625 ppm se produjeron daños en los espermatozoides en 24 horas. La LD₅₀ para el 2MEA va de 1,3 a 5,6 g/kg.

Datos en humanos

Existen datos en humanos derivados de exposiciones laborales que demuestran

también los efectos hematológicos del 2ME.

Cook *et al.* (1982) estudiaron 65 trabajadores de producción y envasado de 2ME. Las concentraciones ambientales medidas fueron del orden de 4 a 20 ppm y con monitores personales se determinaron concentraciones de 5,4 a 8,5 ppm. En los 40 trabajadores expuestos a 2ME se apreció una tendencia a un menor recuento de leucocitos y hemoglobina comparado con los 25 trabajadores no expuestos. En un estudio sobre un subgrupo de 6 trabajadores expuestos y 9 no expuestos, se observaron los siguientes hechos: menor recuento de leucocitos, menor hemoglobina, testículos de tamaño más pequeño, menor recuento de espermatozoides, niveles elevados de la hormona luteinizante y menores niveles de testosterona y de la hormona folículo estimulante (FSH) en suero, ninguno de los cuales fue estadísticamente significantes.

En otros estudios (Sparer *et al.*, 1988, Welch and Culler, 1988, Welch *et al.*, 1988) llevados a cabo con 73 pintores de astilleros, se apreció que un 10% de los trabajadores expuestos tenía anemia y un 5% granulocitopenia, comparado el 0% en el grupo de control. Las concentraciones ambientales fueron 0-5,6 ppm para 2ME (media geométrica 0,35 ppm, n=81 muestras personales) y 0-21,5 para 2-etoxietanol (media geométrica 2,6). Se identificaron unas 60 sustancias químicas a las que también podían estar expuestos los trabajadores, entre ellas plomo, benceno y glicol éteres. Los autores concluyeron que los efectos hematológicos no podían ser debidos a la exposición a plomo ni a benceno por los niveles encontrados de estos agentes químicos.

Los efectos sobre la sangre también se investigaron en 53 trabajadores de impregnación en dos fábricas de laminados recubiertos de cobre que tenía una exposición de 4,0 ppm (n=55) en una de las empresas y 4,3 ppm (n=11) en la otra. El grupo de control estaba compuesto 121 trabajadores de laminación en donde, aunque había una exposición indirecta a 2ME, ésta era baja (de no detectable a 0,28 ppm). La materia prima utilizada contenía otros agentes químicos, siendo el 2ME y la acetona los únicos componentes volátiles. Además, se realizaron análisis de MAA en orina con los siguientes resultados: 20,0 y 20,9 mg/g creatinina en el grupo expuesto y 1,6 en el grupo de control. En cuanto a los efectos, en los 47 hombres expuestos se observó unos niveles significativamente menores de hemoglobina, hematocrito y recuento de glóbulos rojos en comparación con el grupo de control (93 hombres). La incidencia de anemia fue significativamente mayor en el grupo expuesto (26,1%) que en el grupo de control (3,2%). No se apreciaron diferencias entre las 6 trabajadoras expuestas y las 27 no expuestas (Shih *et al.*, 1999). En otra investigación llevada a cabo por los mismos autores (Shih *et al.*, 2003) se demuestran también estos efectos y se indica que dichos efectos son reversibles.

Mutagenicidad y carcinogenicidad

Con la excepción de dos estudios (Elias *et al.*, 1996; Zeiger *et al.*, 1992), el 2ME y su metabolito MAA han dado una respuesta negativa en la mayoría de los estudios de genotoxicidad, incluido el test Ames, en las cepas de Salmonella estudiadas, con y sin adición de sistemas metabolizantes (McGregor, 1996).

Aparte de lo indicado, no hay evidencia experimental sobre la carcinogenicidad del 2ME y del 2MEA.

Toxicidad para la reproducción

Datos en animales

Los estudios llevados a cabo en animales demuestran claramente los efectos sobre la reproducción en ambos sexos. En machos a dosis bajas se apreció un menor tamaño de los testículos, cambios histológicos en los mismos y un menor recuento de espermatozoides. Dosis altas dan lugar a atrofia testicular y aspermia. Los efectos son transitorios. En hembras se observó una menor fertilidad y un mayor número de muertes y reabsorciones de fetos. En la descendencia se apreció una menor supervivencia post-natal y mayor incidencia de deformaciones. Los efectos en los fetos aparecen a dosis a las cuales no se observan efectos en las madres. A dosis altas se produce muerte fetal en el 100% de los casos.

Hanley *et al.* (1984) expusieron a ratas, conejos y ratones 6h/día a 3, 10 o 50 ppm de 2ME durante la gestación. De este estudio se deriva un NOAEL de 10 ppm. Los efectos a 50 ppm fueron menor ganancia de peso de la madre, alteraciones en el esqueleto de la descendencia y una ligera toxicidad fetal. En conejos se observó un aumento de la reabsorción, variaciones en el esqueleto y en los tejidos blandos, y malformaciones en 91 de los 145 fetos.

En conejos a los que se les dio a beber agua con 2ME (12,5-50 mg/kg/día) 5 días a la semana durante 12 días se observó una disminución en la calidad del esperma. Con la dosis más alta, 50 mg/kg, la espermatogénesis cesó casi por

completo en 5 de los 7 conejos (Berndtson *et al.*, 1997, Foote *et al.*, 1995).

Dosis de 2ME de 300 mg/kg/día en ratas hembras eliminaron por completo el ciclo reproductivo (Davis *et al.*, 1997). En monos hembra a las que se les dieron dosis de 12, 24 o 36 mg/kg/día durante los días 20 a 45 de la gestación y a las cuales se les practicó la cesárea a los 100 días, se observaron muertes o reabsorciones fetales a todas las dosis (todos en el grupo de mayor dosis, 3 de 11 en el de dosis intermedia y 4 de 14 en el de dosis baja) y una malformación en el grupo de dosis elevada (Scott *et al.*, 1989).

Datos en humanos

En el estudio llevado a cabo por Welch *et al.* (1988) en pintores de un astillero en donde había exposición a 0,8 ppm 2ME y 2,6 ppm de 2-etoxietanol, se detectó que los pintores tenían oligospermia (10/79 comparado con 0/40) y azoospermia (4/79 comparado con 0/40) y que había una tendencia a tener un menor número de espermatozoides por eyaculación.

En las investigaciones realizadas en fábricas de laminados con recubrimiento de cobre no se encontraron diferencias significativas en los parámetros del esperma (volumen, recuento de espermatozoides y morfología), con excepción de un bajo pH en el semen. Estos trabajadores estaban expuestos a 4,0-4,2 ppm y en el grupo de control la exposición era inferior a 0,28 ppm (Shih *et al.*, 1999).

Una trabajadora que lavó material de laboratorio con 2MEA durante dos embarazos dio a luz a dos varones con defectos en los genitales (Bolt y Golka,

1990). También se han descrito casos de deformaciones faciales y retrasos mentales en la descendencia de trabajadoras de fábricas de condensadores que en su trabajo tenían que sumergir las manos en una disolución de 2ME y etilen glicol (Saavedra *et al.*, 1997). En la industria de semiconductores se ha observado una mayor incidencia de abortos (Beaumont *et al.*, 1995, Swan *et al.*, 1995). En este sector se apreció además una menor fertilidad y alteraciones en la menstruación (Gold *et al.*, 1995).

RECOMENDACIÓN

Los efectos críticos del 2ME son la toxicidad sobre la reproducción y en la formación de la sangre, tal y como indican los estudios en animales y los datos de exposiciones laborales.

De los resultados de Hanley *et al.* (1984) se puede derivar un NOAEL de 10 ppm para los efectos tóxicos sobre embriones y fetos y para los efectos teratógenos para ratas, conejos y ratones.

Con respecto a las exposiciones laborales, se ha descrito una mayor prevalencia de anemia y granulocitopenia en pintores de astilleros expuestos a 0,35 ppm de 2ME (media geométrica) (Sparer *et al.*, 1988, Welch and Cullen, 1988, Welch *et al.*, 1988). Estos trabajadores estaban también expuestos a 2-etoxietanol glicol éter (media geométrica 2,6 ppm), a plomo (niveles de plomo en sangre inferiores a 20 µg/dl, en la mayoría

de los casos) y a benceno (niveles despreciables), lo cual hace difícil extraer un valor límite a partir de estos datos.

El estudio de Shih (1999) detectó anemia en un 26% de los trabajadores de empresas de laminados con recubrimiento de cobre que estaban expuestos únicamente a 2ME, a niveles en aire del orden de 4 ppm, y con niveles en orina en torno a 20 mg MAA/g creatinina.

Diversos estudios llevados a cabo en la industria de semiconductores indican una elevada incidencia de abortos, irregularidades menstruales y baja fertilidad en las trabajadoras. De nuevo, la exposición a otras sustancias químicas hace que no sea posible determinar un valor límite a partir de estos estudios.

Tomando como base los efectos hematológicos observados en trabajadores expuestos a 4 ppm, se recomienda un VLA-ED[®] de 1 ppm. Este valor concuerda con el NOAEL de 10 ppm de los estudios en animales. A estos niveles no se produce ni irritación ni otros efectos agudos, por lo tanto, no es necesario establecer VLA-EC[®].

El 2ME y el 2MEA se absorben tanto por vía inhalatoria como por vía dérmica, pudiendo ser la penetración por vía dérmica una contribución importante a carga corporal. Por este motivo, se recomienda la notación "vía dérmica".

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

BIBLIOGRAFÍA

SCOEL/SUM/120. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Methoxyethanol and 2-Methoxyethyl Acetate. September 2006.

Beaumont J J, Swan S H, Hammond S K *et al* (1995) Historical cohort investigation of spontaneous abortion in the semiconductor health study: Epidemiologic methods and analyses of risk in fabrication overall and in fabrication work groups. *Am J Ind Med* 28:735-750.

Berndtson WE, Foote RH (1997) Disruption of spermatogenesis in rabbits consuming ethylene glycol monomethyl ether. *Reprod Toxicol* 11:29-36.

Bolt HM, Golka K (1990) Maternal exposure to ethylene glycol monomethyl ether acetate and hypospadias in offspring: A case report. *Br J Ind Med* 47:352-353.

Cook RR, Bodner KM, Kolesar RC *et al* (1982) A cross-sectional study of ethylene glycol monomethyl ether process employees. *Arch Environ Health* 37:346-351.

Davis BJ, Almekinder JL, Flagler N, Travlos G, Wilson R, Maronpot RR (1997) Ovarian luteal cell toxicity of ethylene glycol monomethyl ether and methoxy acetic acid *in vivo* and *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol* 142:328-337.

Dugard P H, Walker M, Mawdsley S J, Scott R C (1984) Absorption of some glycol ethers through human skin *in vitro*. *Environ Health Perspect* 57:193-197.

Elias Z, Danière M C, Marande A M, Poirot O, Terzetti F, Schneider O (1996) Genotoxic and/or epigenetic effects of

some glycol ethers: Results of different short-term tests. *Occup Hyg* 2:187-212.

Foote R H, Farrell P B, Schlafer D H *et al* (1959) Ethylene glycol monomethyl ether effects on health and reproduction in male rabbits. *Reprod Toxicol* 9:527-539.

Gold E B, Eskenazi B, Hammond S K *et al* (1995) Prospectively assessed menstrual cycle characteristics in female water-fabrication and nonfabrication semiconductor employees. *Am J Ind Med* 28:799-815.

Hanley TR Jr, Yano BL, Nitschke KD, John JA (1984) Comparison of the teratogenic potential of inhaled ethylene glycol monomethyl ether in rats, mice, and rabbits. *Toxicol Appl Pharmacol* 75:409-22.

McGregor D (1996) A review of some properties of ethylene glycol ethers relevant to their carcinogenic evaluation. *Occup Hyg* 2:213-235.

Saavedra D, Arteaga M, Tena M (1997) Industrial contamination with glycol ethers resulting in teratogenic damage. *Ann N Y Acad Sci* 837:126-137.

Scott W J, Fradkin R, Wittfoht W, Nau H (1989) Teratologic potential of 2-methoxyethanol and transplacental distribution of its metabolite, 2-methoxyacetic acid, in non-human primates. *Teratology* 39:363-373.

Shih TS, Liou SH, Chen CY, Chou JS (1999) Correlation between urinary 2-methoxyacetic acid and exposure of 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 56:674-678

Shih TS, Hsieh AT, Chen YH, Liao GD, Chen CY, Chou JS, Liou SH (2003) Follow

up study of haematological effects in workers exposed to 2-methoxyethanol. *Occup Environ Med* 60:130-135.

Sparer J, Welch LS, McManus K, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. I. Evaluation of exposure. *Am J Ind Med* 14:497-507.

Swan S H, Beaumont J J, Hammond S K *et al* (1995) Historical cohort study of spontaneous abortion among fabrication workers in the semiconductor health study: Agent-level study. *Am J Ind Med* 28:751-769.

Welch LS, Cullen MR (1988) Effect of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. III. Hematologic effects. *Am J Ind Med* 14:527-536.

Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR (1988) Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters. II. Male reproduction. *Am J Ind Med* 14:509-526.

Zeiger E, Anderson B, Haworth S, Lawlor T, Mortelmans K (1992) Salmonella mutagenicity tests. V. Results from testing of 311 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 19:2-141.