

CICLOHEXANO

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

DLEP 10

2009

VLA-ED: 200 ppm (700 mg/m³)

Sinónimos: hexahidrobenceno; hexametileno

Nº EINECS: 203-806-2

Nº CE: 601-017-00-1

Nº CAS: 110-82-7

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El ciclohexano es un líquido incoloro. Es altamente inflamable y tiene un olor penetrante similar al del petróleo.

Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 3,50 mg/m³ = 1 ppm

Peso molecular: 84,18

Fórmula molecular: C₆H₁₂

Punto de fusión: 6,5 °C

Punto de ebullición: 80,7 °C

Umbral de olor: 50 ppm (175 mg/m³)

Presión de vapor: 12,7 kPa a 20 °C

USOS MÁS FRECUENTES

El ciclohexano está presente de forma natural en todos los tipos de petróleo crudo, en concentraciones de 0,1% – 1,0%. Se obtiene en sistemas cerrados por hidrogenación del benceno. La mayor parte del ciclohexano se emplea en la producción de nylon, con cantidades menores destinadas a su uso como disolvente y como agente químico intermedio. La exposición profesional al ciclohexano suele producirse en combinación con otros disolventes. Una mezcla de disolventes que incluye n-hexano y ciclohexano, conocida como

“hexano comercial”, es muy utilizada como disolvente en la industria del calzado. Se han medido niveles de exposición de hasta 360 ppm (1260 mg/m³). El análisis se realiza por cromatografía de gases o mediante tubo Drager, y ha de tenerse en cuenta que la medida puede verse afectada por otros disolventes.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Se dispone de pocos datos sobre los efectos del ciclohexano puro. Los estudios realizados sobre el “hexano comercial” no son adecuados para establecer un límite de exposición profesional (LEP)

del ciclohexano, pues los efectos observados podrían deberse al n-hexano.

El ciclohexano se absorbe bien en animales y humanos por vía pulmonar, y se exhalaba de inmediato con la respiración en todas las especies estudiadas. Su metabolismo implica principalmente derivados hidroxilados que se excretan tras la conjugación con ácidos glucorónicos en la orina. Los metabolitos urinarios incluyen ciclohexanol y ciclohexanona (ACGIH 1997).

Un estudio reciente con voluntarios tras periodos de ocho horas de exposición a la inhalación, a concentraciones de 1010 mg/m³ (290 ppm), mostró que los principales metabolitos eran 1,2 y 1,4 ciclohexanodiol, pues representaban el 23,4% y el 11,3% de la dosis, respectivamente (Mraz et al. 1998).

El ciclohexano tiene una baja toxicidad aguda por vía oral, cutánea o por inhalación. La inhalación durante un periodo corto (una hora), en conejos, de una concentración de 29.190 ppm resultó letal para todos los animales; en ratones, la concentración letal más baja superaba los 17.460 ppm (en exposición de dos horas). La LD₅₀ oral se situó en 6200 a 30.000 mg/kg de peso corporal en ratas (DECOS 1990).

Se observó una leve irritación cutánea en conejos tras dosis cutáneas únicas (Jacobs y Martens 1987). Tras la aplicación repetida, la sustancia resulta mucho más irritante para la piel (Treon et al. 1943a). El ciclohexano puede provocar la pérdida de grasas y acelerar la tasa de penetración cutánea de otros agentes (Greim 1996).

No se detectó que el ciclohexano fuese un sensibilizante de la piel al someterlo al método modificado de Buhler (Moore 1996).

En un estudio reciente, se expuso a ratas y ratones a 0, 500, 2000 o 7000 ppm de

vapor de ciclohexano durante seis horas al día, cinco días a la semana durante 90 días. Posteriormente, se estudiaron subgrupos de ratas y ratones durante un periodo de recuperación de un mes. Durante su exposición a 2000 o 7000 ppm, las ratas y ratones presentaban una respuesta disminuida o ausente al someterles a un estímulo puntual auditivo de alerta. Las ratas expuestas a 2000 ppm y 7000 ppm quedaron sedadas. Los ratones expuestos a 2000 ppm mostraban signos de sedación, mientras que los ratones tratados a 7000 ppm mostraban un comportamiento excitado. Los pesos relativos medios de hígado para las ratas y ratones expuestos a 7000 ppm fueron considerablemente mayores que los de sus controles respectivos. Sin embargo, sólo las ratas macho expuestas a 7000 ppm presentaban indicios microscópicos de cambios, concretamente la respuesta adaptativa de la hipertrofia hepatocelular. Los ratones de ambos sexos expuestos a 7000 ppm mostraron aumentos en el número de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito (Maley et al., en prensa). En este estudio se obtuvo un NOAEL de 500 ppm para ratones y ratas, y se detectaron signos de supresión del sistema nervioso a exposiciones más altas. Resulta notable que no hubiera indicios de daño patológico en hígado o riñones (compárese con el ensayo de Treon et al., más abajo).

En ensayos anteriores, la exposición de conejos al ciclohexano a 757 ppm (2650 mg/m³), durante seis horas al día, cinco días por semana y 10 semanas, provocó cambios microscópicos "apenas constatables" en hígado y riñones (Treon et al., 1943b). Los niveles de exposición más altos, desde 7170 ppm (25,1 g/m³), provocaron la depresión del sistema nervioso central. En otro estudio se obtuvo un

NOAEL de 2500 ppm (8750 mg/m³) para los efectos neurotóxicos en ratas (Frontali et al. 1981). En este ensayo, la exposición por inhalación a 1500 o 2500 ppm durante 30 semanas no provocó alteraciones patológicas del tejido nervioso en ratas, un efecto característico de la exposición a n-hexano.

El ciclohexano no dio muestras de genotoxicidad con o sin sistema de activación metabólica en ensayos microbiológicos con *Salmonella* o en el test UDS in vitro con linfocitos humanos (DECOS 1990). También se obtuvieron resultados negativos en un ensayo con linfoma de ratones (TK locus) con y sin activación metabólica (Greim 1996). El ciclohexano en una concentración del 0,5% en la dieta de *Drosophila melanogaster* no indujo ni a mutaciones letales recesivas autosómicas ni a mutaciones letales recesivas asociadas al sexo (DECOS 1990). No se encontraron aberraciones cromosómicas estructurales en ratas de ambos sexos expuestas a 97, 307 o 1042 ppm, seis horas al día durante cinco días (Greim 1996).

No se han efectuado estudios convencionales de carcinogénesis del ciclohexano, pero no hay indicios que sugieran que esta sustancia tenga un potencial carcinógeno significativo. El ciclohexano fue un débil promotor de tumores de piel iniciados por hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) carcinógenos en ensayos biológicos con piel de ratones (Gupta y Mehrotra 1990). Es probable que los efectos irritantes del ciclohexano expliquen esta actividad promotora.

En un estudio reproductivo de inhalación en dos generaciones, se expuso a ratas durante todo el ensayo a 0, 500, 2000 o 7000 ppm de ciclohexano. No se observaron efectos adversos relacionados con la sustancia a 500 ppm. A

2000 ppm, el único efecto adverso consistió en una respuesta disminuida o nula a estímulos. A 7000 ppm, se constataron disminuciones en el peso corporal promedio de las hembras P1 y F1 y de los machos F1, así como una reducción en el peso promedio de las crías F1 y F2 (Kreckmann et al. 1998a).

Las ratas supuestamente preñadas fueron expuestas a 0, 500, 2000 y 7000 ppm de ciclohexano en los días 7° a 16° de gestación. Las gestantes del grupo expuesto a 7000 ppm mostraron disminución de la ganancia de peso corporal materno y una respuesta disminuida o nula a estímulos. No se observó ningún otro efecto relacionado con la sustancia.

Las conejas supuestamente preñadas fueron expuestas a 0, 500, 2000 o 7000 ppm de ciclohexano en los días 6° a 18° de gestación. Los animales se sacrificaron en el día 29°. En este ensayo no se detectó toxicidad materno ni del desarrollo (Krickmann et al. 1998b). Pero sí se observó que la administración oral del metabolito ciclohexanol mediante sonda, a 25 mg/kg de peso corporal, a diario y durante 40 días, provoca efectos espermatotóxicos en conejos (Dixit et al. 1980). En ratones, se han detectado efectos espermatotóxicos tras la inyección subcutánea de 15 mg/kg de peso corporal (Tyagi et al. 1979).

Por el contrario, no se advirtieron efectos adversos en la fertilidad de ratas macho tras su exposición por inhalación a la ciclohexanona, otro metabolito del ciclohexano, durante varios meses, seis horas al día, a una concentración de 500 ppm. No se observaron alteraciones histológicas del órgano sexual tras cuatro meses de exposición a una concentración de ciclohexanona de 1000 ppm. A esta concentración las ratas fueron expues-

tas a concentraciones de ciclohexanol de al menos 120-180 mg/kg de peso (Greim 1996). Es probable que la aplicación mediante bolo o intraperitoneal produzca picos de concentración que no se pueden alcanzar por la vía de inhalación, y que por ello no se vieran efectos espermatotóxicos tras la exposición por inhalación.

En seres humanos, hay constancia de un estudio experimental en el que se expuso a 12 voluntarios varones y con buena salud a 250 ppm durante cuatro horas, usando un diseño de ensayo cruzado de dos vías y doble ciego. Como condición de control, se estableció una exposición de los mismos sujetos a 25 ppm. Las dos condiciones de ensayo se distanciaron en el tiempo siete días. Las funciones cognitivas se evaluaron mediante pruebas seleccionadas del Sistema de Evaluación Neurológica del Comportamiento (SENC). Asimismo se incluyó un cuestionario suministrado por ordenador, diseñado para evaluar posibles cambios afectivos y de humor. Normalmente, las medidas se realizaron antes, durante (dos veces) y después de la exposición. No se observaron efectos significativos por la inhalación de 250 ppm de ciclohexano en ninguna de las 20 variables medidas. Un análisis de los síntomas referidos por autodiagnóstico mostró que siete de los 12 voluntarios referían dolores de cabeza a 250 ppm de ciclohexano, en comparación con un único sujeto de entre 12 que lo refería a 25 ppm (Hoogendijk y Emmen 1998). No se puede descartar que las personas que afirmaron sufrir dolor de cabeza se encontraran ligeramente indispuestas. Pero este dato no se puede considerar un efecto consistente y significativamente adverso.

La exposición al ciclohexano (media geométrica de 27 ppm y concentración máxima de 274 ppm; no se indica el periodo de referencia, pero supuesta-

mente se trata de un VLA-ED no provocó en los trabajadores expuestos ningún aumento significativo en la prevalencia de síntomas subjetivos ni en los parámetros bioquímicos hematológicos o del suero de las funciones de hígado y riñones (Yasugi et al. 1994).

Un estudio de 18 trabajadores expuestos a un pegamento que contiene un 75,6% de ciclohexano, 12% de tolueno y 0,9% de n-hexano mostró que a concentraciones ambientales de ciclohexano, que variaban entre 5 y 211 ppm (no se indica el periodo de referencia, pero cabe suponer que fuese un VLA-ED), no se detectaron efectos adversos en el sistema nervioso periférico. No se observaron tampoco diferencias en las velocidades de transmisión nerviosa entre trabajadores expuestos al ciclohexano y los grupos de control similares en edad y sexo a los sujetos expuestos (Yuasa et al. 1996).

RECOMENDACIÓN

Los datos sobre efectos del ciclohexano en el comportamiento de voluntarios humanos parecen indicar que el dolor de cabeza puede surgir a 250 ppm. Una exposición de cuatro horas a 250 ppm de ciclohexano provocó quejas de dolor de cabeza en siete de los 12 voluntarios expuestos. Este dato, sin embargo, no se considera un efecto adverso consistente y significativo, de hecho no se detectó en los mismos voluntarios ningún efecto significativo de la exposición sobre el rendimiento cognitivo (Hoogendijk y Emmen 1998). Por otro lado, los datos en animales llevaron a obtener un NOAEL de 500 ppm y un LOAEL de 2000 ppm para los efectos narcóticos en ratas y ratones (Malley et al., en prensa). Los datos en seres humanos indican que el NOAEL está situado cerca de los 250 ppm, y teniendo esto en cuenta se puede establecer un VLA-ED de 200 ppm.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (1997). Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices for 1989-1990. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, Ohio.

DECOS (Dutch Expert Committee for Occupational Standards) (1990) Cyclohexane. Health-based recommended occupational exposure limit, RA 15/90, Sdu Uitgeverij, Den Haag.

Dixit, V.P., Gupta, R.S., Santosh, K., Joshi, B.C. (1980). Reversible chemical sterilisation: effects of cyclohexanol administration on the testes and epididymides of male rabbit. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 24: 278-286.

Frontali, N., Amantini, M.C., Spagnolo, A., Guarcini, A.M., Saltari, M.C., Brugnone, F. Perbellini, L. (1981). Experimental neurotoxicity and urinary metabolites of the C5-C7 aliphatic hydrocarbons used as glue solvents in shoe manufacture. *Clinical Toxicology*, 18: 1357-1367.

Greim, H. (1996) Cyclohexane, Occupational Toxicants, Critical data evaluation for MAK values and classification of carcinogens Vol. 8, Wiley-VCH, Weinheim.

Gupta K.P., Mehrotra N.K. (1990) Mouse skin ornithine decarboxylase induction and tumour promotion by cyclohexane. *Canc. Lett.* 15: 227-233.

Hoogendijk, E.M.G., Emmen, H.H. (1998). Model studies for evaluating the behavioural effects of petroleum solvents and the role of the toxicokinetic factors: The effects of cyclohexane on behaviour in human volunteers. TNO report 197-293.

Jacobs G, Martens M (1987) Evaluation of the test method for skin irritation as prescribed by OECD and EEC. *J Toxicol Cut Ocular Toxicol* 6: 215-225.

Kreckmann, K.H., L.G. Roberts, J.K. Baldwin, (1998a) Inhalation Developmental Toxicity Studies of Cyclohexane in Rats and Rabbits, *Toxicological Sciences*, 42 (1-5) Abstract 1260, p. 256.

Kreckmann, K.H., L.G. Roberts and R.J. Staab, (1998b). Inhalation Multigeneration Reproduction Study with Cyclohexane in Rats, *Toxicological Sciences* 42 (1-5) Abstract 520, p. 105.

Malley, L.A., J.R. Bamberger, J.C. Stadler, G.S. Elliott, J.F. Hansen, T. Chiu, J.S. Grabowski, K.L. Pavkov (in press) Subchronic toxicity of cyclohexane in rats and mice by inhalation exposure. *Drug and Chem Toxicol.*

Mráz, J.E. Gálová, H. Hohová, D. Vitková (1998) 1,2- and 1,4-Cyclohexanediol; major urinary metabolites and biomarkers of exposure to cyclohexane, cyclohexanone and cyclohexanol in humans.

Moore G.E. (1996) Guinea pig dermal sensitisation – modified Buehler method with cyclohexane (H-21174). White Eagle Toxicology Laboratories, Doylestown, Pensilvania.

Treon J.F., Crutchfield Jr W.E., Kitzmiller K.V. (1943a). The physiological response of animals to cyclohexane, methylcyclohexane, and certain derivatives of these compounds. I. Oral administration and cutaneous application. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 199-214.

Treon J.F., Crutchfield jr. W.E., Kitzmiller K.V. (1943b). The physiological response of animals to cyclohexane, methylcyclohexane and certain derivatives of these compounds. II Inhalation. *J. Ind Hyg and Toxicol* 25: 323-347.

Tyagi A., Joshi B.C., Kumar S., Dixit V.P. (1979) Antispermatogetic activity of cyclohexanol in gerbil (*Meriones hurrianae* Jerdon) and house rat (*Rattus rattus* Rufescens). *Ind J Exp Biol* 17:1305-130.

Yasugi I., Kawai I., Mizunuma K., Kishi R., Harabuchi I., Yuasa J., Eguchi T., Sugimoto R., Seiji K., Ikeda M. (1994) Exposure monitoring and health effects studies of workers occupationally exposed to cyclohexane. Vapor. Intl. Arch. Occup. Environ. Health 65(5):343-350.

Yuasa, J., Kishi R., Eguchi T., Harabuchi I., Kawai T., Ikeda M., Sugimoto R., Matsumoto H., Miyake H. (1996) Investigation on neurotoxicity of occupational exposure to cyclohexane: a neurophysiological study. Occup and Environ Med 53: 174-17.