

# DIETILAMINA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA DIETILAMINA

DLEP 13

2009

**VLA-ED:** 15 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm)  
**VLA-EC:** 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm)  
**Notación:** vía dérmica

**Sinónimos:** DEA; dietamina; N-etiletanoamina; N,N-dietilamina; etanoamina;  
**Nº EINECS:** 612-003-00-X  
**Nº CE:** 203-716-3  
**Nº CAS:** 109-89-7

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La dietilamina (DEA) es un líquido alcalino, incoloro y volátil con un fuerte olor a amoníaco. La dietilamina reacciona fuertemente como álcali, es incompatible con sustancias fuertemente oxidantes y es inflamable.

La dietilamina forma fácilmente nitrosaminas (N-Nitrosodietilamina) en contacto con sustancias nitrosantes (por ejemplo, el NO<sub>2</sub> del aire).

**Peso molecular:** 73,14  
**Factor de conversión:** 1 ppm = 3,04 mg/m<sup>3</sup> ; 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,334 ppm  
**Fórmula molecular:** (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>NH  
**Umbral de olor :** 0,14 ppm (0,42 mg/m<sup>3</sup>)  
**Punto de ebullición:** 56,3 °C  
**Punto de fusión:** - 50 °C  
**Presión de vapor:** 0,261 hPa a 20 °C  
**Solubilidad:** miscible en agua y en numerosos disolventes orgánicos

### USOS MÁS FRECUENTES

La dietilamina se emplea para la obtención del inhibidor de la corrosión N,N-dietiletanolamina (DEAE), y en la producción de algunos pesticidas y repelentes de insectos, productos farmacéuticos (por ejemplo, el antagonista del alcohol Disulfiram ANTABUS®, Flurazepam, Lidocaína) y productos químicos para el

tratamiento del caucho. La dietilamina se usa también en las industrias de pinturas, lacas y barnices. Los trabajadores que manipulan trietilamina, una amina volátil utilizada como catalizador, están indirectamente expuestos a la dietilamina, pues se ha demostrado que la trietilamina se metaboliza formando dietilamina en seres humanos (Akesson et al., 1989).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Tras una única exposición oral, el LD<sub>50</sub> fue de 540 mg/kg de peso corporal en ratas (Smyth et al. 1951) y de 500-650 mg/kg de peso corporal en ratones (Kagan 1965, Patel et al. 1985). La concentración mínima documentada como mortal para ratones, tras un periodo de exposición por inhalación de dos horas, fue de 3000 mg/m<sup>3</sup> (Anon, 1995). Tras una exposición cutánea (en contacto ocluido durante 24 horas), el LD<sub>50</sub> fue de 820 mg/kg de peso corporal en conejos (Smyth et al. 1951).

Con respecto al grado de irritación, se observó erosión de la córnea en conejos tras dos semanas de exposición a 150 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm) de DEA; los conejos mostraban también irritación conjuntival y pulmonar (Grant, 1974). Una alta concentración de vapores de DEA puede provocar graves irritaciones y quemaduras de la piel. En ensayos realizados para estudiar la dermatitis de contacto en pacientes, se efectuaron ensayos de parche con oclusión durante 24/48 horas y con 1%, 2% y 5% de DEA en parafina. Por lo tanto, cabe esperar que estas concentraciones no provoquen irritaciones serias en la mayoría de individuos sanos (Kaniwa et al., 1994). Se observaron considerables defectos de visión aún transcurrido un mes desde el contacto del ojo con DEA líquida pura (Peyersblanques, 1963).

En un ensayo de exposición repetida efectuado por Lynch et al. (1986), se expuso a ratas Fischer 344 (F344) macho y hembra a 0, 75 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) ó 750 mg/m<sup>3</sup> (250 ppm) de vapor de DEA, 6,5 horas al día, cinco días por semana, durante 24 semanas con el fin de evaluar la toxicidad cardiaca y en otros órganos y sistemas. Se llevaron a cabo sacrificios programados a los 30, 60 y 120 días de exposición. Durante las primeras dos semanas de exposición, las

ratas expuestas a 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA no ganaron peso. Sin embargo, tras las dos semanas, el ritmo de ganancia de peso de estas ratas era mayor que el de los controles. En cualquier caso, el peso corporal medio de ratas de ambos sexos expuestas a 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA siguieron siendo deficientes en comparación con el peso corporal de los controles, a lo largo de todo el ensayo. Se observaron enrojecimientos, moqueo y lagrimeo de nariz en las ratas expuestas a 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA. Los exámenes histopatológicos revelaron lesiones de la mucosa nasal en las ratas expuestas a 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA (no se evaluaron los efectos nasales en las ratas expuestas a 75 mg/m<sup>3</sup>). Estas lesiones del epitelio nasal respiratorio consistieron en metaplasia escamosa, rinitis supurante e hiperplasia linfocítica. No se observaron efectos destacables del tratamiento sobre el peso de los órganos, hematología, o índices de química clínica excepto el nitrógeno uréico en sangre (BUN) que se evaluó en ratas de ambos sexos expuestas a 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA durante 24 semanas. Al contrario que en los animales sometidos a dosis altas, no se observaron efectos debidos al tratamiento en las ratas expuestas intermitentemente a 75 mg/m<sup>3</sup> de DEA durante periodos de hasta 24 semanas. No se detectaron evidencias de cardiotoxicidad en las ratas expuestas a ninguna de las concentraciones de DEA indicadas durante periodos de hasta 24 semanas. Los resultados de las exposiciones más breves (30 y 60 días cada una, a 75 mg/m<sup>3</sup> y 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA, 10 animales de ambos sexos; 120 días a 75 mg/m<sup>3</sup> de DEA, 50 animales de ambos sexos) y las observaciones patológicas de este estudio se resumieron en un informe elaborado por el NIOSH (1983). No se detectaron signos claros de toxicidad en las ratas expuestas a 75 mg/m<sup>3</sup> y 750 mg/m<sup>3</sup> de DEA durante periodos de 30 y 60 días. Tras 120 días de exposición a

75 mg/m<sup>3</sup> de DEA, la incidencia de una leve hiperplasia linfocítica bronquial era el doble en el grupo expuesto que en el grupo de control. Los autores del ensayo original estimaron que este efecto no era debido a la toxicidad de la DEA, ya que se observaba también la lesión en los animales de control, y no había una relación clara entre dosis y respuesta en los tres grupos. Sin embargo, SCOEL expresó sus dudas acerca de este punto, y decidió establecer el LOAEL en 75 mg/m<sup>3</sup>.

Un ensayo soviético documentaba los cambios pulmonares en ratas expuestas (continuamente) a 4,19 mg/m<sup>3</sup> de DEA durante tres meses, con efectos leves sobre el sistema nervioso central y alteraciones en la química sanguínea para una concentración de 0,37 mg/m<sup>3</sup>, y sin efectos adversos detectados cuando la exposición se realizó a 0,05 mg/m<sup>3</sup> en el mismo ensayo. En este estudio no se indicaron la cifra y sexo de los animales ni la pureza de la DEA. (Tkachev, 1971).

En conejos expuestos a 150 y 300 mg/m<sup>3</sup> de DEA por inhalación durante siete horas al día, cinco días a la semana durante seis semanas, se produjeron cambios relacionados con la dosis en el corazón, el hígado y los pulmones (Brieger y Hodes, 1951). A una dosis de 150 mg/m<sup>3</sup> se detectó peribronquitis moderada y se encontraron en el tejido pulmonar agrupaciones focales ocasionales de células linfocíticas, así como un ligero engrosamiento de las células vasculares. En los conejos expuestos a 300 mg/m<sup>3</sup> de DEA, se observó infiltración celular y bronconeumonía. A 150 mg/m<sup>3</sup> se observaron focos ocasionales de degeneración parenquimatosa moderada en el hígado y una cuestionable y muy leve degeneración muscular en el corazón; estos efectos eran mucho más evidentes para la dosis mayor. Los cambios del riñón no eran definitivos para la concentración de 150 mg/m<sup>3</sup> de dietilamina,

pero a 300 mg/m<sup>3</sup> se detectó nefritis con leves cambios tubulares. Los autores también observaron múltiples erosiones puntuales y edema de la cornea en conejos expuestos a 150 mg/m<sup>3</sup> de dietilamina tras seis semanas.

En el Test convencional de Ames, la dietilamina no mostró evidencias de mutagenicidad, tanto en presencia como en ausencia de un sistema de activación metabólica de hígado de mamífero (Hedenstedt, 1978; Zeiger et al. 1987). En el único ensayo in vivo encontrado, no se observó aumento de la síntesis no programada de ADN en las células de riñón de dos ratas macho que recibieron una única dosis oral de 500 mg de dietilamina/kg de peso corporal (Loury et al. 1987).

No se dispone de ensayos convencionales de carcinogénesis con la DEA propiamente dicha. Diversos estudios han analizado los efectos combinados de la DEA y el nitrito, pues la preocupación se centra en la formación potencial de dietilnitrosamina, un potente carcinógeno para los animales, que provoca casi el 100% de los tumores detectados en roedores tratados por vía oral con 1-15 mg/kg de peso corporal por día y durante toda su vida (IARC 1972, Sen et al. 1975). No obstante, se ha documentado la baja proporción de dietilnitrosamina en ensayos con gatos y conejos sometidos a esta exposición combinada, así como en ensayos in vitro con jugos gástricos de humanos y de diversos animales de laboratorio; dicha proporción es mayor bajo condiciones ácidas (Sen 1969). En un ambiente alcalino se forma poca o ninguna dietilnitrosamina (Sander, 1968, Sen et al. 1969).

Teniendo en cuenta esta hipótesis, se observó una mayor incidencia de tumores de hígado (el único órgano analizado al microscopio), en comparación con los sujetos de control no tratados, en

ratones que recibieron monodosis de hidrocloreto de dietilamina y nitrito sódico, cada uno en dosis de 50 mg/kg de peso corporal. No se observó ningún aumento relevante en 15 ratones que recibieron solamente 50 mg/kg de peso corporal de hidrocloreto de dietilamina, ni en once ratones a los que se administró solamente 50 mg/kg de peso corporal de nitrito sódico (Rijhsinghani et al. 1982). No se detectaron tumores inducidos en pulmón, hígado o riñón de ratones de 65 semanas de edad cuyas madres recibieron 100 mg de hidrocloreto de dietilamina por kg de peso corporal por día o 50 mg de nitrito sódico por kg de peso corporal por día, mediante sonda estomacal, desde el día 12 de gestación y hasta el parto. Sin embargo, la administración simultánea de hidrocloreto de dietilamina y nitrito sódico (a dosis de 100 y 50 mg/kg de peso corporal por día respectivamente) sí produjo un ligero aumento en la incidencia de tumores de hígado (Vesselinovicth, 1975). Ninguno de estos ensayos se considera ilustrativo del potencial carcinógeno de la DEA propiamente dicha.

En el único ensayo disponible centrado en sus posibles efectos sobre la reproducción, aparentemente no se detectaron efectos destacables tras un estudio de dos generaciones, en el que se administró simultáneamente 500 mg de hidrocloreto de dietilamina por kg de peso corporal por día en la dieta y 100 mg de nitrito sódico por kg de peso corporal por día en el agua bebida, a un total de 67 ratas y durante todo el ciclo vital (Druckrey et al., 1963).

Se dispone de muy poca información tóxica-cinética. Tras la administración oral de dietilamina (DEA), se excreta en su práctica totalidad sin ser metabolizada en humanos. (Rechenberger, 1940).

En un ensayo sobre efectos sensoriales agudos percibidos, cuatro sujetos fueron expuestos durante 15 minutos a DEA en dosis de 75 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm), y cinco suje-

tos durante 60 minutos a concentraciones de DEA que aumentaban gradualmente desde 0 hasta 36 mg/m<sup>3</sup> (12 ppm) (Lundqvist et al. 1992). Se midieron el volumen de la vía respiratoria nasal (NAV) y la resistencia de la vía respiratoria nasal (NAR) antes, durante (sólo NAV) y después de la exposición a 75 mg/m<sup>3</sup> (25 ppm) durante 15 minutos; no se detectaron diferencias en estos parámetros. En el ensayo donde se aumentaba gradualmente la concentración de DEA desde 0 hasta 36 mg/m<sup>3</sup> (12 ppm) durante 60 minutos, se detectaron correlaciones significativas a medida que aumentaba la concentración entre el aumento en la irritación de nariz y ojos indicada por los propios sujetos y el aumento de la percepción de olor. En el transcurso de los 60 minutos, el nivel de exposición ponderado en tiempo fue de 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm) de DEA. A pesar de que, tal y como indican sus autores, este estudio presenta algunas limitaciones, tales como la falta de un diseño experimental ciego y el bajo número de sujetos de estudio, sí sugiere que algunos síntomas de irritación de nariz y ojos podrían empezar a notarse con exposiciones a DEA de unos 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm).

## RECOMENDACIÓN

En lo que respecta al establecimiento de un valor límite de VLA-ED, se tomó como ensayo principal el realizado por Lynch et al (1986). Si se emplea el informe resumen de NIOSH (1983) sobre la patología observada en este ensayo, el LOAEL fue de 75 mg/m<sup>3</sup>. El ensayo previo de Brieger y Hodes (1951) indicaba la toxicidad para diversos órganos cuando las exposiciones eran de 150 y 300 mg/m<sup>3</sup>. El ensayo de inhalación de Tkachev (1971) no se debe tomar en consideración dada la falta de datos sobre el diseño del ensayo. Basándose en el LOAEL de 75 mg/m<sup>3</sup>, se recomienda un valor de VLA-ED de 15 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm).

Lundqvist et al. (1992) detectaron un aumento de la irritación de nariz y ojos, y de la percepción olfativa, al aumentar gradualmente las concentraciones de DEA entre 0 y 36 mg/m<sup>3</sup> (12 ppm) durante 60 minutos [concentración media ponderada en tiempo de 30 mg/m<sup>3</sup>]. Con el fin de minimizar dichos síntomas de irritación, se recomienda un VLA-EC de 30 mg/m<sup>3</sup> (10 ppm).

No hay informes sobre edema de córnea tras la exposición a niveles relativamente bajos de DEA, al contrario que con

otras aminas tales como la trietilamina.

No está claro el potencial de absorción de la DEA a través de la piel, pero los principales efectos a destacar son la irritación e inflamación locales en la zona de contacto, y la irritación cutánea limita el grado de contacto con la piel. Se propone el uso de la notación "vía dérmica".

Al valor de VLA-ED recomendado para la DEA, no se prevén dificultades para la medida de las concentraciones en aire.

## BIBLIOGRAFÍA

Akesson, B., Vinge E., Stkerfving S. (1989) Pharmacokinetics of triethylamine and triethylamine N-oxide in man. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 100(3):529-538.

Anon (1955) *Gig. Sanit.* 20(4), 28 (cited in NIOSH, 1996).

Brieger H. and Hodes W.A. (1951) Toxic effects of exposure to vapour of aliphatic amines. *AMA Arch. Ind. Hyg. Occup. Med.* 3:287-291.

Druckrey, H. D., Steinhoff, H., Beutner, H., Schneider, H., Klaerner, P. (1963). Screening of nitrite for chronic toxicity on rats. *Arzneim. Forsch.* 13:320-323.

Grant, W.M. (1974) *Toxicology of the eye.* 2nd ed. Charles C. Thomas Publishers, Springfield, Illinois.

Hedenstedt, A. (1978). *Mutat. Res.* 53:198 (Abstract 90).

IARC (1972) *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans.* Vol1, p 107. Int. Agency for the research on cancer, Lion.

Kagan, G.Z. (1965). The determination of the maximum permissible concentra-

tion of diethylamine and triethylamine in bodies of water. *Hyg. Sanit* 30:351-357.

Kaniwa, M-A., Isama, K., Nakamura, A., Kantoh, H., Hosono, K., Itoh, M., Shibata, K., Usuda, T., Asahi, K., Osada, T., Matasunga, K., Ueda, H. (1994) Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis. *Contact Dermatitis* 31:65-71.

Loury, D. J., Smith-Oliver, T., Butterworth, B.E. (1987). Assessment of unscheduled and replicative DNA synthesis in rat kidney cells exposed in vitro and in vivo to unleaded gasoline. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 87:127-140.

Lundqvist, G. R., Yamagiwa, M., Pedersen O.F., Nielsen G. D. (1992). Inhalation of diethylamine – acute nasal effects and subjective response. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 53 181-185.

Lynch, D.W., Moorman W. J., Stober, P., Lewis, T.R., Iverson, W. O. (1986) Subchronic inhalation of diethylamine vapour in Fisher-344 rats: organ toxicity. *Fundam. Appl. Toxicol* 6:559-565.

NIOSH (1983), Twenty-four-week inhalation study of diethylamine in rats. *Patho-*



logy report. Experimental Pathology Laboratories, Inc, June 21, 1983.

Patel V.K. et al. (1985) Biomed.biochim. Acta 44, 795.

Peyersblanques J.(1963) Bull. Soc. Opt-hal. Franc. 731 (cited in Grant, 1974).

Rechenberger J. (1940) Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 265, 275.

Rijhsinghani, K.S., Abrahams C., Krakower, C., Swerdlow ,M., Ghose, T. (1982) Tumor induction in C57BLxC3HF1 mice following single oral administration of diethylamine hydrochloride (DEA-HCl) and sodium nitrite (NaNO<sub>2</sub>). Cancer Detect. Prev. 5(3):283-290.

Sander J, Schweinsberg F., Menz H. P.(1968) Formation of carcinogenic nitrosamines in the stomach. Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem. 349(12):1691-1697.

Sen, N. P., Smith, D.C., Moody, C.A., Grice, H. C (1969). Food Cosmet. Toxicol. 7:301 Sen, N. P., Smith, D.C., Moody, C.A., Grice, H. C.(1975) Failure to induce tumors in guinea-pigs after concurrent administration of nitrite and diethylamine. Food Cosmet. Toxicol. 13(4):423-426.

Smyth, H. F. Jr. Carpenter, CP, Weil, CS. (1951). Arch. Ind. Hyg. 4, 119. Tkachev P.G. (1971) Gig. Sanit. 36, 344.

Vesselinovitch, S.D. (1975) Proc. of the 5th Int. Symposium on the biological characterisation of human tumors. Bolonia.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor K., Mortelmans, K., Speck W.(1987) Salmonella Mutagenicity tests: III. Results from testing of 225 chemicals.

Environ. Mutagen. 9 (Suppl. 9):1-110 (pp.1,25,12-15,18,53).