

CLOROBENCENO

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

DLEP 18

2009

VLA-ED: 5 ppm (23 mg/m³)
VLA-EC: 15 ppm (70 mg/m³)
Notación: –

Sinónimos: cloruro de benceno; clorobenceno; cloruro de fenilo
Nº EINECS: 203-628-5
Nº CE: 602-033-00-1
Nº CAS: 108-90-7

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El monoclorobenceno es un líquido incoloro con un leve olor aromático.

Peso molecular: 112,56
Fórmula molecular: C₆H₅Cl
Factor de conversión:
(20 °C, 101 kPa): 4,68 mg/m³ = 1 ppm
Solubilidad: soluble en éter, cloroformo, alcohol y benceno
Punto de ebullición: 132 °C
Punto de fusión: – 45 °C
Presión de vapor: 1,14 kPa a 20 °C
Densidad de vapor: 3,88 veces la densidad del aire
Límites de explosión: inferior 1,3% y superior 7,1% (concentración en aire)
Umbral de olor: 0,21 ppm (0,98 mg/m³)

USOS MÁS FRECUENTES

No hay fuentes naturales del monoclorobenceno, pero se acumula biológicamente en peces, invertebrados acuáticos y algas. Se produce por cloración del benceno y se ha utilizado para la síntesis de pesticidas organoclorados, incluyendo el DDT, así como de fenol, ácido pícrico y tintes. En la actualidad se usa principalmente como disolvente desengrasante, como agente químico

intermedio en la síntesis de nitroclorobencenos, en la industria de limpieza en seco y en la fabricación de resinas, tintes, perfumes y pesticidas.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El monoclorobenceno puede absorberse por inhalación, ingestión o penetración cutánea. No se dispone de datos cuantitativos sobre penetración cutánea.

El monoclorobenceno presenta una baja toxicidad aguda en animales, y sus efectos sobre el sistema nervioso central aparecen a concentraciones elevadas.

La toxicidad sub aguda, sub crónica y crónica del monoclorobenceno se caracteriza por sus efectos hematológicos y por sus efectos sobre el hígado y el riñón. La exposición repetida de ratones a 21 ppm (100 mg/m³), 7h/d durante tres meses, provocó una disminución del número total de leucocitos y neutrófilos y un aumento del número de linfocitos (Zub, 1978). Los autores sugieren que estos resultados indican algún tipo de daño en la médula ósea. Otro ensayo, del que hay constancia documental en forma de *abstract*, indica aumentos en el peso del hígado y lesiones focales de hígado y riñón, tras exponer a ratas a 75 ppm (350 mg/m³), siete horas al día, cinco días por semana durante 24 semanas (Dilley y Lewis, 1978). Skinner et al (1977) observaron degeneración tubular en los riñones de ratas expuestas a 75 ppm (350 mg/m³) y disminución en los pesos de hígado y riñón a 250 ppm (1170 mg/m³) durante 24 semanas.

Knapp et al (1979) hicieron público, en formato de resumen de comunicación a un congreso, un ensayo de toxicidad oral subcrónica en perros "beagle" de ambos sexos, a los que se administró monoclorobenceno en cápsulas a dosis de 0, 27,25, 54,5 o 272,5 mg/kg de peso corporal/día, 5 días/semana, durante 93 días. En el grupo de dosis más elevada, murieron cuatro de los ocho perros y se detectaron una serie de cambios bioquímicos y hematológicos relacionados con el tratamiento, así como algunas variaciones histopatológicas [sin especificar] en los riñones, mucosa gastrointestinal y tejidos hematopoyéticos. En dicho resumen se afirmaba que no había signos consistentes de toxicidad inducida por el monoclorobenceno a los niveles de dosis media y baja (Knapp et al,

1979). Sin embargo, y según el informe no publicado y citado por USEPA (EPA, 1988; anónimo, 1988), se observó también hepatotoxicidad relacionada con el monoclorobenceno en el grupo de dosis media. La dosis menor (27,25 mg/kg de peso corporal/día) parece ser un NOAEL.

En un ensayo de alimentación forzada, en ratas y ratones de dos años de duración se estableció un NOAEL de 60 mg/kg/día para la detección de efectos en hígado, riñón y efectos hematológicos (NTP, 1985; Kluwe et al;1985).

El monoclorobenceno puede absorberse por inhalación, ingestión o penetración cutánea. No se dispone de datos cuantitativos sobre penetración cutánea. La aplicación cutánea de 2 ml de monoclorobenceno/kg de peso corporal (2212 mg/kg) sobre el lomo afeitado, a cinco conejos durante 24 horas y en condiciones de oclusión con parche, no resultó letal (Kinkead y Leahy, 1987). Este dato viene a indicar que la absorción cutánea juega un papel menos importante.

El monoclorobenceno no ha resultado genotóxico en numerosos ensayos in vitro (Litton Bionetics, 1976; Valencia, 1982; Brusick, 1986, abstract), pero dio resultados positivos (y relacionados con la dosis) en un ensayo in vitro de mutación genética con células de linfoma de ratón L5178Y en presencia y ausencia de activación metabólica (McGregor et al, 1988). En el estudio del NTP (NTP, 1985), el único tipo de tumor que se detectó con un aumento de incidencia estadísticamente significativa en los animales tratados con monoclorobenceno fue el nódulo benigno de hígado neoplástico en ratas macho del grupo de dosis más elevada (120 mg/kg/día). El aumento en la incidencia resultó significativo en los ensayos de tendencia relacionados con la dosis, y en las comparaciones por parejas entre los controles tratados con

el agente portador (aceite de maíz) (2/50), pero no los animales de control sin tratar (4/50), y los animales tratados a dosis altas (8/49). Sólo se detectaron carcinomas hepatocelulares en dos animales macho de control, no sometidos a tratamiento. El comité no consideró estas observaciones como indicativas del potencial carcinógeno del monoclorobenceno.

En un estudio reproductivo de dos generaciones de ratas con tratamiento por inhalación, la exposición a niveles de monoclorobenceno de 50, 150 o 450 ppm (seis horas al día; siete días por semana) no tuvo efectos adversos sobre la función reproductiva o fertilidad de machos y hembras (Nair et al., 1987). Se detectaron aumentos relativos del peso de hígado, hipertrofia hepatocelular y cambios renales histopatológicos (dilatación tubular, nefritis intersticial, focos de regeneración epitelial) en machos de la generación F₀ y F₁ expuestos a 150 o 450 ppm. A 50 ppm se observaron aumentos (estadísticamente significativos) en los pesos relativos del hígado en machos de la generación F₁. Dado que no se observó ningún otro efecto relacionado con el tratamiento en este nivel de exposición, el comité consideró que 50 ppm suponía un "nivel mínimo de efecto adverso observado" (LOAEL).

Se cree que sus efectos sistémicos críticos sobre el hígado y el riñón, así como los efectos hematológicos, se deben a la formación de epóxidos. A niveles de exposición bajos, similares a los presentes bajo condiciones de trabajo, la exposición interna al clorobenceno (que se metaboliza rápidamente) no se cree que difiera mucho entre ratones, ratas y seres humanos, porque la relación entre la entrada por inhalación y la perfusión en el hígado es casi igual para las distintas especies (Csanady y Filser 2001). Si tenemos en cuenta el siguiente paso metabólico, la desactivación del epóxido por epóxido-

hidrolasa, se ha demostrado que este proceso es generalmente más rápido en humanos que en roedores (Lorenz et al. 1984, Guenther y Luo 2001), lo que implica que la cantidad soportada de epóxido en humanos es menor que en roedores para unas concentraciones de exposición comparables del compuesto precursor (clorobenceno). Por lo tanto, cabe esperar que los humanos sean menos sensibles que los roedores a los efectos tóxicos del clorobenceno por la formación de su epóxido. Sin embargo, el complejo resultante clorobenceno-dihidrodiol se metaboliza a su vez en 4-clorocatecol (véase, por ejemplo, Knecht y Woitowitz 2000). Se desconocen las consecuencias toxicológicas de su formación. Dado que los catecoles son reactivos y su tasa de formación en seres humanos puede ser mayor que en roedores, se justifica la aplicación de los factores adecuados para cada especie para poder establecer un VLA.

La exposición de humanos voluntarios al monoclorobenceno provocó diversas quejas de molestias del sistema nervioso central o síntomas de irritación a 60 ppm (282 mg/m³) durante 7h, mientras que no hubo efectos a 12 ppm (55 mg/m³) (Ogata et al., 1991). No hay disponible ningún ensayo bien documentado sobre exposición ocupacional.

RECOMENDACIÓN

Al sopesar el cúmulo total de datos obtenidos en ensayos sobre genotoxicidad y carcinogénesis del monoclorobenceno (un ensayo in vitro de mutación genética con resultado positivo y varios ensayos in vitro de genotoxicidad con resultados negativos, y un estudio a largo plazo en ratones y otro en ratas de carcinogénesis, ambos con resultados negativos), se considera que la exposición profesional al monoclorobenceno

en condiciones normales no representa un riesgo para la salud en cuanto a sus posibles efectos genotóxicos o carcinógenos.

Se ha escogido el LOAEL de 50 ppm obtenido en el ensayo de reproducción por inhalación en ratas durante dos generaciones (Nair et al., 1987) como punto de partida para la definición de un límite de exposición profesional. Tras aplicar un factor de incertidumbre de 10 que tenga en cuenta las variaciones entre especies y en una misma especie y la falta de un NOAEL en dicho ensayo escogido de dos generaciones de ratas, se recomienda un límite de exposición ocupacional al monoclorobenceno de 5 ppm (23 mg/m³) como VLA-ED. Hay que destacar que el valor propuesto se considera de protección para los trabajadores contra los posibles efectos hematotóxicos detectados en ratones

tras una prolongada exposición a la inhalación de 21 ppm (100 mg/m³) de monoclorobenceno (Zub, 1978), y también contra la irritación sensorial observada en voluntarios humanos expuestos a 60 ppm (282 mg/m³), sin efectos a 12 ppm (55 mg/m³) (Ogata et al; 1991).

Se propone un VLA-EC de 15 ppm (70 mg/m³) para limitar los picos de exposición que pudieran provocar irritaciones.

No se considera necesario incluir la notación "vía dérmica", dado que la aplicación cutánea aguda de monoclorobenceno en una dosis de más de 2000 mg/kg de peso corporal no resultó letal en conejos.

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

BIBLIOGRAFÍA

Brusick, D.J. (1986). Genotoxicity of hexachlorobenzene and other chlorinated benzenes. IARC Sci. Publ. 40(77), 393-397 (resumen).

Csanady, G.A., Filser J.G: The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. Arch Toxicol. 74, 663-672, 2001.

Dilley, J.V. and Lewis, T.R, (1978). Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. Toxicol. Appl. Pharmacol. 45, 327 (abstract, NIOSH report 210-76-0126).

Guenther, T.M.; Luo G: Investigation of the role of the 2',3'-epoxidation pathway in the bioactivation and genotoxicity of dietary allylbenzene analogs. Toxicology. 160, 47-58, 2001.

Jongenius, O. and Jongeneelen, F.J (1992). Criteria document for an occupational exposure limit for chlorobenzene.

Kluwe, W.M., Dill, G., Persing, R. and Peters, A. (1985). Toxic responses to acute, subchronic and chronic oral administrations of monochlorobenzene to rodents. J. Toxicol. Environ. Health. 15, 745-767.

Kinthead, E.R.; Leahy HF (1987). Evaluation of the acute toxicity of selected groundwater contaminants. Harry G. Armstrong Aerospace Med Res Lab (technical report) AAMRL-TR (US), ISS AAMRL-TR-87-021.

Litton-Bionetics (1976). Mutagenicity evaluation of monochlorobenzene. Report No 75-231 to Rohm and Haas, Bristol.

Nair, R.S., Barter, J.A., Schroeder, R.E., Knezevich, A. and Stack, C.R. (1987). A twogeneration reproduction study with monochlorobenzene vapour in rats. Fund. Appl. Toxicol. 9, 678-686.

NTP (1985). Toxicology and carcinogenesis studies of chlorobenzene (CAS 108-90-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). US Dept of Health and Human Services. NTP, technical report series no 261.

Ogata, M., Taguchi, T., Hirato, N., Shimada, Y. and Nakae, S. (1991). Quantitation of urinary chlorobenzene metabolites by HPLC: concentrations of 4-chlorocatechol and chlorophenols in urine and of chlorobenzene in biological specimens of subjects exposed to

chlorobenzene. Int. Arch. Occup. Environ. Health 63, 121-128.

Skinner, W.A., Newell, G.W., Dilley, J.V. (1977). Toxic evaluation of inhaled chlorobenzene. Final Report prepared for the Division of Biochemical and Behavioural Sciences, NIOSH, Cincinnati, Ohio.

Valencia, R. (1982). Drosophila sex-linked recessive lethal test on monochlorobenzene. Report from the University of Wisconsin, Madison, WI to Bioassay System Corporation, Woburn.

Zub, M. (1978). Reactivity of the white blood cell system to toxic actions of benzene and its derivatives. Acta Biol. Cracoviensia 21, 163-217.