

# NITROGLICERINA

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

DLEP 104

2016

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 0,01 ppm (0,094 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 0,02 ppm (0,19 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** vía dérmica

**Sinónimos:** Nitroglicerol, Trinitrato de 1,2,3-propanotriol, Trinitrato de glicerol.

**Nº CAS:** 55-63-0

**Nº CE:** 2010-240-8

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

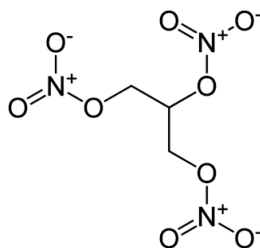
La nitroglicerina (NG) es un líquido viscoso, incoloro o amarillo pálido, poco volátil y poco soluble en agua. Por efecto de golpes, fricción, calentamiento u otras fuentes de ignición se descompone rápidamente con gran producción de gases. Se empieza a descomponer a una temperatura de 50-60°C (SCOEL, 2011; GESTIS).

**Factor de conversión:** 1 ppm=9,45 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C, 101,3 kPa)

**Peso molecular:** 227,08

**Fórmula molecular:** C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>

**Fórmula estructural:**



<b>Punto de fusión:</b>	13,5°C la forma rómbica (estable) 2,8°C la forma triclinica (inestable)
<b>Punto de ebullición:</b>	218°C
<b>Presión de vapor:</b>	$3,5 \times 10^{-4} - 2 \times 10^{-4}$ kPa a 20°C
<b>Densidad de vapor:</b>	7,84 veces la del aire
<b>Peso específico:</b>	1,5931 g/cm <sup>3</sup> a 20°C

## USOS MÁS FRECUENTES

La NG se utiliza en la producción de dinamita y otros explosivos. En medicina se utiliza en el tratamiento del asma, angina de pecho, insuficiencia cardiaca, arterioesclerosis e hipertensión (SCOEL, 2011; GESTIS).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### Absorción, distribución, metabolismo y eliminación

#### *Estudios en animales*

No existen datos de absorción por inhalación de NG. La absorción por vía oral en roedores, conejos, perros y monos es prácticamente cuantitativa. La absorción dérmica en ratas es 0,6-0,9 mg/cm<sup>2</sup> por hora (HCN, 2005; SCOEL, 2011).

La NG se metaboliza rápidamente, en unos pocos minutos, a 1,2 y 1,3-dinitratos de glicerol, mononitrato de glicerol, glicerol y NO, que posee propiedades vasodilatadoras. Tras la administración oral en ratas, el 40-50% se elimina por la orina y entre un 17 % y un 33% como CO<sub>2</sub> en las 24 horas

posteriores a la administración. La eliminación urinaria de metabolitos es de un 70% de la dosis oral administrada en perros y conejos (SCOEL, 2011).

#### *Estudios en humanos*

No existen datos de absorción por inhalación de NG, pero se ha comprobado en un estudio con trabajadores expuestos que es más importante la absorción dérmica, ya que se alcanzaron concentraciones elevadas de dinitrato de glicerol en orina. Después de administración oral, la biodisponibilidad es inferior al 1%, sólo se detectan concentraciones en plasma muy bajas. Sin embargo, después de aplicación sublingual, la biodisponibilidad es del 36%. Cuando la NG se aplica en parches, la absorción dérmica es de 0,5 mg/cm<sup>2</sup> por día y la biodisponibilidad entre 68 % y 76%.

La NG se metaboliza rápidamente, en unos pocos minutos, a 1,2 y 1,3-dinitratos de glicerol. Además de metabolizarse en el hígado, lo hace también en el intestino, riñón, endotelio vascular, músculo y piel. Los metabolitos de NG se eliminan por la orina (HCN, 2005; SCOEL, 2011).

## ESTUDIOS EN ANIMALES

### Toxicidad aguda

Los síntomas de toxicidad en animales incluyen cianosis, ataxia y depresión respiratoria. No se dispone de valores para LC<sub>50</sub>. Los valores de LD<sub>50</sub> varían entre 105 y 884 mg/kg en ratas y entre 115 y 1.188 mg/kg en ratones, de acuerdo con los estudios consultados (HCN, 2005; SCOEL, 2011).

La aplicación de una pasta (aceite de cacahuets y lactosa) conteniendo 7,3% de NG en la piel intacta de los conejos produjo sólo una débil irritación.

La NG resultó moderadamente irritante en los ojos de los conejos, se observó una ligera irritación después de la aplicación de 0,1 ml de NG sin diluir durante 1 minuto y posterior lavado con agua. La aplicación de una pasta (aceite de cacahuets y lactosa) conteniendo 7,3% de NG no produjo irritación (HCN, 2005; SCOEL, 2011).

### Toxicidad subcrónica y crónica

No existen estudios adecuados de exposición repetida por inhalación en animales, con la excepción de un trabajo muy antiguo en el que se observó linfocitosis y anemia, pero no metahemoglobinemia ni cuerpos de Heinz en gatos expuestos a una atmósfera saturada de NG, alrededor de 5 mg/m<sup>3</sup>, durante 31 y 156 días, un animal cada vez (SCOEL, 2011).

Ellis *et ál.* (1984) expusieron a ratas CD (38 por sexo y grupo) a una dieta alimentaria de 0, 3-4, 32-38 y 363-434 mg/kg/día para machos y hembras respectivamente, de NG durante 2 años.

Los animales alimentados con la dosis más alta mostraron una reducción en el consumo de alimento y disminución de peso corporal, así como pelo de color canela, áspero y enmarañado. Sólo se observó metahemoglobinemia para los animales también alimentados con la dosis más alta, a partir del año de exposición. Otras alteraciones hematológicas fueron evidentes a los 3 meses, pero no a los 12 meses de exposición o con posterioridad. Al final del estudio, los machos alimentados con dosis altas mostraron un aumento en los niveles de las transaminasas séricas y de la fosfatasa alcalina. En los animales con dosis más altas sacrificados a los 12 meses se observó un aumento del peso del hígado, proliferación de los conductos biliares y del tejido fibroso del hígado, aumento de alteraciones hepatocelulares preneoplásicas, pigmentación en riñón y bazo en altas dosis. En los animales sacrificados al final de los 2 años del periodo de exposición se observaron lesiones similares, pero más marcadas.

Ellis *et ál.* (1984) expusieron a ratones CD-1 (58 por sexo y grupo) a una dieta alimentaria de 0, 11-10, 115-96 y 1022-1058 mg/kg/día, para machos y hembras respectivamente, de NG también durante 2 años. Los animales alimentados con la dosis más alta mostraron una reducción del consumo de alimento y disminución de peso corporal, así como pelo de color canela, áspero y enmarañado. Los efectos observados en los grupos de dosis elevadas fueron anemia, metahemoglobinemia (sólo en los machos) y pigmentación de hígado, bazo y riñón.

Además, Ellis *et ál.* (1984) expusieron perros *beagle* (6 por sexo y grupo) a una dieta alimentaria de 0, 1, 2, 5 y 25 mg/kg/día de NG durante 12 meses. El único efecto encontrado fue una leve metahemoglobinemia (MetHb <3%) en todos los animales expuestos. HCN (2005) considera la dosis más alta como un NOAEL. Una dosis de 100 mg/kg/día de NG también durante 5 días consecutivos en la alimentación produjo una metahemoglobinemia más marcada y cianosis (Ellis *et ál.*, 1984).

### **Carcinogenicidad**

En la exposición crónica en ratas de Ellis *et ál.* (1984), se observó un aumento en los carcinomas hepatocelulares y/o nódulos tumorales, tanto en los controles (1/24) como en los tres grupos de exposición, baja (0/28), media (4/26) y alta (15/21) en las ratas macho y en 0/29, 1/32, 3/28 y 16/25, respectivamente, en las hembras. Se encontraron lesiones no neoplásicas en el hígado para la dosis más alta y también aumentó el número de tumores intersticiales de los testículos tanto en los controles (2/24) como en los tres grupos de exposición, baja (1/28), media (3/26) y alta (11/21), en las ratas macho además de atrofia testicular y espermatogénesis.

Asimismo se observaron tumores hepáticos (adenocarcinomas y carcinomas) y lesiones preneoplásicas en ratas después de 70 semanas de exposición a 500 mg/kg/día de NG en la alimentación (Tamano *et ál.*, 1996).

Suzuki *et ál.* (1975) expusieron a ratones C57Bl/6Jms a 0, 1,5, 6,2 y 58,1 mg/kg/día a través del agua por un

periodo de 12 - 18 meses. Se observó un aumento en la incidencia de tumores, adenomas de glándula pituitaria, principalmente en hembras para la dosis más alta. Estos resultados no pudieron ser confirmadas por Ellis *et ál.* (1984).

No se detectaron tumores en perros expuestos por vía oral de hasta 25 mg/kg/día durante 12 meses (Ellis *et ál.*, 1984), pero la duración de la exposición se considera demasiado corta para sacar conclusiones firmes (HCN, 2005).

### **Genotoxicidad**

Los datos disponibles sobre efectos mutagénicos no se consideran suficientes para permitir una evaluación concluyente (SCOEL, 2011).

### **Sensibilización**

Una prueba de Magnusson-Kligman en cobayas mediante la aplicación de una pasta (aceite de cacahuete y lactosa) conteniendo un 3,4% de NG produjo una respuesta positiva del 40%. No se observó sensibilización tras la exposición cutánea de conejos a 2,5 mg/cm<sup>2</sup> de NG en parches en un test de Buehler modificado (HCN, 2005). Estos experimentos han sido cuestionados debido a fallos conceptuales (SCOEL, 2011).

### **Toxicidad para la reproducción**

#### *Fertilidad*

La exposición oral de ratas a 1.406 mg/kg/día de NG en la alimentación durante 13 semanas produjo una de moderada a grave degeneración testicular y/o atrofia con inhibición de la

espermatogénesis (NOAEL 230 mg/kg/día). No se observaron efectos en los órganos reproductivos de las hembras (Ellis *et ál.*, 1984).

#### *Toxicidad para el desarrollo*

No se han encontrado síntomas de toxicidad para el desarrollo en la bibliografía (SCOEL, 2011).

## **ESTUDIOS EN HUMANOS**

### **Toxicidad aguda**

El efecto más frecuente después de una exposición aguda a NG es dolor de cabeza pulsátil y disminución de la presión arterial, debida al efecto vasodilatador en los músculos vasculares. A dosis superiores se produce depresión, confusión, metahemoglobinemia y cianosis (HCN, 2005; SCOEL, 2011).

La exposición aguda de trabajadores un lunes por la mañana a 0,5 mg/m<sup>3</sup> de una mezcla de NG y dinitrato de etilenglicol (DNEG) provocó dolor de cabeza y disminución de la presión arterial a los 25 minutos de iniciarse la exposición. La presencia de DNEG pudo haber contribuido a los efectos encontrados. También se observó dolor de cabeza después de la exposición a concentraciones de NG entre 0,3 y 1 mg/m<sup>3</sup> dos o tres veces por semana. Cuando la exposición se redujo a 0,09 mg/m<sup>3</sup> desaparecieron los síntomas. Gjesdal *et ál.* (1985) observaron un aumento del dolor de cabeza a lo largo de la jornada en trabajadores de una fábrica de pólvora, siendo el intervalo de exposición entre 1-4 mg/m<sup>3</sup>.

La exposición sublingual a 0,3 mg de NG o la oral mediante cápsulas a 6,5 mg produjo un aumento del ritmo cardiaco y una disminución de la presión arterial en un voluntario (Blumenthal *et ál.*, 1977)

La exposición dérmica mediante parches (16, 31 y 47 mg durante 24 horas) de voluntarios provocó dolor de cabeza y náusea. Los parches estaban diseñados para suministrar 5, 10 y 15 mg respectivamente, durante el periodo de exposición (HCN, 2005; SCOEL, 2011).

La exposición a NG en concentraciones entre 0,3 y 1 mg/m<sup>3</sup> produjo irritación, sin que se especifique el alcance de la misma en el estudio (Hanlon y Fredrick, 1966). La exposición dérmica en voluntarios, mediante parches (31-80 mg/parche durante 24 horas) produjo eritema que se atribuyó a la vasodilatación de los capilares de la piel (SCOEL, 2011).

### **Toxicidad subcrónica y crónica**

Los síntomas y el efecto de la concentración son similares a los encontrados después de una exposición única. El NOAEL es de 0,1 mg/m<sup>3</sup> (0,01 ppm) y se vio que concentraciones de 0,3 mg/m<sup>3</sup> (0,03 ppm) eran suficientes para producir dolor de cabeza (Hanlon y Fredrick, 1966; Gjesdal *et ál.*, 1985). La exposición repetida conduce a tolerancia que desaparece después de 2-3 días sin exposición (HCN, 2005).

Se han observado dolores similares a la angina de pecho y muertes repentinas debidas a fallos cardiacos después de co-exposición a NG y DNEG. Estos efectos eran más frecuentes después de 2-3 días sin exposición. No hay datos

precisos sobre las exposiciones que los provocaron pero se piensa que los fallos cardíacos se producen después de exposiciones a 1,8-2,4 mg/m<sup>3</sup> (NIOSH, 1978).

En un estudio de 169 casos y 184 controles en una región sueca donde existía una fábrica de dinamita se encontró un aumento significativo de la mortalidad debida a enfermedades isquémicas del corazón en los trabajadores con más de 20 años de exposición (SCOEL, 2011).

Stayner *et ál.* (1992) examinaron unos 5.500 trabajadores (unos 5.000 controles) de una fábrica de municiones en Estados Unidos para estudiar los efectos adversos debidos a la exposición a NG. Para la cohorte entera, no se observó un aumento en las enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares. Pero se encontró un exceso de mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en trabajadores que tenían menos de 45 años de edad y habían estado muy expuestos.

En otro estudio se examinó a unos 4.000 trabajadores de una fábrica de explosivos de Suecia (883 expuestos, 3.159 controles internos). Los trabajadores estaban expuestos a NG y DNEG simultáneamente y se dividieron en dos categorías de exposición, alta y baja (no se dan datos cuantitativos). Se encontró un exceso significativo de mortalidad por infarto agudo de miocardio en los trabajadores más jóvenes con exposición alta en comparación con los controles internos (Craig *et ál.*, 1985). Estos resultados se atribuyeron a la exposición a DNEG,

debido a la mayor volatilidad y absorción dérmica de DNEG en comparación con la NG.

### **Carcinogenicidad**

No se encontró una incidencia mayor de cáncer en los estudios con trabajadores expuestos en Suecia (Craig *et ál.*, 1985) ni en Estados Unidos (Stayner *et ál.*, 1992) en comparación con los controles. Craig *et ál.* (1985) observaron un ligero aumento, no estadísticamente significativo, en la incidencia de cáncer de pulmón en trabajadores expuestos simultáneamente a NG y DNEG.

### **Genotoxicidad**

No hay datos en humanos.

### **Sensibilización**

Cuatro trabajadores de una fábrica de dinamita con dermatitis alérgica de contacto reaccionaron positivamente a NG. Se han publicado varios casos de sensibilización a NG después de tratamiento tópico con parches o emplastos. Teniendo en cuenta el gran número de personas expuestas, la tasa de sensibilización se considera baja (HCN, 2005). En un estudio controlado de exposición repetida de 28 voluntarios con parches que contenían 31 mg de NG (12 h/d, durante 14 días) se observó un leve eritema, debido a la vasodilatación local, en menos del 30% de los sujetos expuestos, pero no se observó sensibilización (SCOEL, 2011).

### **Toxicidad para la reproducción**

No hay datos en humanos.

## RECOMENDACIÓN

Los datos en humanos indican que el efecto crítico de la exposición a NG es su acción vasodilatadora, que también es su principal efecto farmacológico.

La carcinogenicidad observada en ratas a dosis elevadas va acompañada de toxicidad orgánica, por lo que la formación de tumores es probable que esté inducida por un daño celular y la proliferación celular posterior y se considera de dudosa relevancia con respecto a la exposición laboral presumiblemente mucho más baja (HCN, 2005). Los datos de carcinogenicidad en ratones no son concluyentes.

El SCOEL considera la NG como un cancerígeno del grupo C, para el cual es posible establecer un umbral práctico.

Se recomienda un VLA-ED<sup>®</sup> de 0,01 ppm, basado en que concentraciones de 0,3 mg/m<sup>3</sup> (0,03 ppm) eran suficientes para producir dolor de cabeza (Hanlon y Fredrick, 1966; Gjesdal *et ál.*, 1985), mientras que no se observaron estos

efectos cuando la concentración era de 0,1 mg/m<sup>3</sup> (0,01 ppm).

Se recomienda un VLA-EC<sup>®</sup> de 0,02 ppm ya que se observó irritación cuando la exposición era igual o superior a 0,3 mg/m<sup>3</sup> (0,03 ppm) en el estudio de Hanlon y Fredrick (1966).

Se recomienda la notación “vía dérmica” porque la importancia de la absorción dérmica se confirmó mediante el estudio de la exposición cutánea en el que 5 mg de NG absorbidos en 24 horas causaban síntomas similares a los observados después de la exposición por inhalación (HCN, 2005; SCOEL, 2011). Esta dosis corresponde a una concentración en el aire de 0,5 mg/m<sup>3</sup> (0,05 ppm).

Teniendo en cuenta el gran número de personas expuestas, la tasa de sensibilización se considera baja (HCN, 2005) y no se considera necesaria la notación “Sen”.

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

## BIBLIOGRAFÍA

Blumenthal, H.P.; Fung, H.-L.; McNiff, E.F.; Yap, S.K., 1977. Plasma nitroglycerin levels after sublingual, oral and topical administration. *British Journal of Clinical Pharmacology*, **4**: 241-242.

Craig, R.; Gillis, C.R.; Hole, D.J.; Paddle, G.M., 1985. Sixteen year follow up of workers in an explosives factory. *Journal of the Society of Occupational Medicine*, **35**: 107-110.

Ellis, H.V.; Hong, C.B.; Lee, C.C.; Dacre, J.C.; Glennon, J.P., 1984. Subacute and chronic toxicity studies of trinitroglycerin in dogs, rats, and mice. *Fundamental and Applied Toxicology*, **4**, 1984, 248-260.

GESTIS-database on hazardous substances. Information system on hazardous substances of the German Social Accident Insurance.

<http://www.dguv.de/ifa/GESTIS/GESTIS-Stoffdatenbank/index-2.jsp>

Gjesdal, K.; Bille, S.; Bredesen, J.E.; Bjorge, E.; Halvorsen, B.; Langseth, K.; Lunde, P.K.; Sivertssen, E., 1985 Exposure to glyceryl trinitrate during gun powder production: plasma glyceryl trinitrate concentration, elimination kinetics, and discomfort among production workers *British Journal of Industrial Medicine*, **42**: 27-31.

Hanlon, J.J.; Fredrick, W.G., 1966 Great lead controversy *Archives of Environmental Health*, **12**: 676.

Stayner, L.T.; Dannenberg, A.L.; Thun, M.; Reeve, G.; Bloom, T.E.; Boeniger, M.; Halperin, W., 1992. Cardiovascular mortality among munitions workers exposed to nitroglycerin and dinitrotoluene *Scandinavian Journal of Work, Environment and Health*, **18**: 34-43.

Suzuki, K.; Sudo, K.; Yamamoto, T.; et ál., 1975. The carcinogenicity of N-ethoxy-carbonyl-3-morpholinonyldimethylamine (molsidomine) in comparison with nitroglycerin in C57BL/6Jms mice. *Pharmacometrics*, **9**, 1975, 229-242, citado en HCN, 2005.

Tamano, S.; Ward, J.M.; Diwan, B.A.; Keefer, L.K.; Weghorst, C.M.; Calvert, R.J.; Henneman, J.R.; Ramljak, D.; Rice, J.M., 1996. Histogenesis and the role of p53 and K-ras mutations in hepatocarcinogenesis by glycerol trinitrate (nitroglycerin) in male F344 rats. *Carcinogenesis*, **17**, 1996, 2477-2486, cited in HCN, 2005.

HCN, Health Council of the Netherlands: Committee on Updating of Occupational Exposure Limits, 2005. Health-Based Reassessment of Administrative Occupational Exposure Limits – Glycerol trinitrate. Publ. No. 2000/15OSH/150 Dutch Expert Committee on Occupational Standards, The Hague, 2005.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health, 1978. Criteria for a Recommended Standard - Occupational Exposure to Nitroglycerin and Ethylene Glycol Dinitrate. Department of Health, Education and Welfare, Cincinnati, OH, 1978.

SCOEL Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for glyceryl trinitrate. SCOEL/SUM/147. January 2011.