

CLORURO DE CARBONILO

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CLORURO DE CARBONILO

DLEP 34

2017

VLA-ED[®]: 0,1 ppm (0,4 mg/m³)

VLA-EC[®]: 0,5 ppm (2 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: fosgeno, cloruro de cloroformilo, oxiclорuro de carbono

Nº CAS: 75-44-5

Nº CE: 200-870-3

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

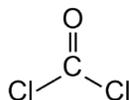
El cloruro de carbonilo o fosgeno a temperatura ambiente es un gas incoloro que, a bajas concentraciones, tiene un olor similar al heno y a grandes concentraciones, un olor sofocante.

Factor de conversión: 1 ppm = 4,11 mg/m³
(20°C, 101 kPa)

Peso molecular: 98,92

Fórmula molecular: COCl₂

Fórmula estructural:



Solubilidad: muy soluble en benceno, tolueno y ácido acético;
reacciona con el agua.

Punto de fusión: -127°C

Punto de ebullición: 8,1°C

Presión de vapor:	157,3 kPa a 20°C
Densidad:	3 veces la del aire
Umbral olfativo:	0,1-1 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

El fosgeno es un intermediario en la fabricación de importantes compuestos químicos industriales, como los isocianatos, carbamatos, carbonatos orgánicos y las resinas, plaguicidas y colorantes que de ellos se derivan. Se utilizó como gas de guerra. Las exposiciones a este gas pueden darse también por descomposición de otros productos industriales corrientes, tales como diclorometano, tetracloruro de carbono y tricloroetileno, especialmente si concurre radiación ultravioleta.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

TOXICIDAD AGUDA

Estudios en humanos

Los datos cuantitativos sobre irritación del fosgeno en humanos no son muy fiables, son de los años 20 del siglo pasado y podrían ser debidos a cloro u otras impurezas. Sin embargo, Henschler afirmó en 1972 que el fosgeno irrita los ojos y la nariz a 2 ppm y su inhalación resulta insoportable a 5 ppm, advirtiendo de su presencia el olor, cuyo umbral está entre 0,1 y 1 ppm. Según Borak y Diller (2000) y Diller y Zante (1982), la exposición durante 150 min. a 1 ppm

provoca edema pulmonar y es letal a doble dosis.

Estudios en animales

Existen numerosos estudios en ratas, ratones y perros, que muestran el efecto del fosgeno sobre las vías respiratorias y su letalidad por congestión pulmonar. Entre los indicadores de exposición a fosgeno estudiados, el más coherente, en cuanto a su comportamiento dosis-respuesta, es la concentración proteica en el lavado broncopulmonar (BAL). La respuesta de este indicador de edema pulmonar se produce en ratas a 60 ppm x min., mientras que, en perros Beagle, dosis dos veces superiores (124 ppm x min.) producen una respuesta proteica más leve y un edema pulmonar, aunque reversible, a 263 ppm x min. (Pauluhn *et ál.*, 2007).

Otros indicadores, incluso más sensibles que el incremento de proteínas BAL, no han resultado adecuados por su inconstancia dependiente de muchos factores. En un estudio en ratones expuestos durante 4 horas a 0,025 ppm (0,1 mg/m³) de fosgeno se apreció un aumento de la susceptibilidad a infecciones bacterianas y de la formación de tumores, después de la inoculación de células de melanoma (Selgrade *et ál.*, 1989). Este estudio tampoco se puede utilizar por basarse en un protocolo no validado.

Numerosos ensayos, realizados en su mayoría por Pauluhn, establecen la letalidad aguda del fosgeno en diversas especies animales. Las exposiciones utilizadas en ratas Wistar, las concentraciones y su duración, se reflejan en la tabla 1 (Pauluhn, 2006).

Duración (min)	LC ₅₀ (mg/m ³)	LCt ₅₀ (mg/m ³ x min)
10	253 (194-331)	2533
30	54,5 (48-62)	1635
60	31,3 (28-35)	1878
240	8,6	2064

Tabla 1. Toxicidad aguda del fosgeno en ratas Wistar con respiración nasal.

En cada uno de estos experimentos la mortalidad se produjo a las 24 horas de la exposición por edema pulmonar agudo.

A partir de estos datos de mortalidad y de sensibles indicadores en BAL, el autor estableció un NOAEL en ratas de 116,7 mg/m³ x min. y un LOAEL de 188,6 mg/m³ x min., nivel a partir del cual la concentración proteica aumenta rápida y significativamente.

Sin embargo, en el caso de los perros el aumento proteico para una misma dosis total es menor que en las ratas. Para perros Beagle el punto de partida de un aumento proteico se estima en 375 mg/m³ x min. (Pauluhn, 2006c). Es importante subrayar la métrica utilizada, ya que la presencia proteica en el exudado alveolar no sólo depende de la concentración, sino también del tiempo, es decir, de la dosis total recibida. Exposiciones a fosgeno que inducen una concentración proteica en el BAL entre 70-100 veces mayor en el grupo de ratas expuestas que en las control no

producen mortalidad en las mismas, tal como han mostrado Pauluhn (2000) y Hatch (2001). Sin embargo, en pacientes con síndrome respiratorio agudo, un aumento proteico de 30 veces se considera letal (Pittet *et ál.*, 1997). Para estas diferencias específicas de la especie hay una serie de hipótesis, basadas principalmente en la distinta morfología y fisiología del sistema respiratorio en los roedores y en la técnica de lavado que ello obliga a seguir, aunque también existen diferencias bioquímicas en la composición enzimática de los fluidos que recubren el endotelio respiratorio (Hatch, 1992) y en la morfología celular de la región bronquial en perros y humanos, no comparable a la estructura respiratoria en las ratas.

Por tanto, en el caso del fosgeno, los datos obtenidos de los estudios en perros deben ser considerados más adecuados que los estudios realizados en ratas o ratones para su extrapolación al hombre, tanto cualitativamente (anatomía y bioquímica) como cuantitativamente (tasa ventilatoria).

TOXICIDAD CRÓNICA

Estudios en humanos

Henschler (1984), en base a su experiencia epidemiológica, indica que no se producen efectos adversos a largo plazo con exposiciones medias de 0,1 ppm (0,4 mg/m³) con picos de exposición de hasta 0,5 ppm (2 mg/m³). Sin embargo, no existen estudios suficientemente sólidos como para justificar una evaluación.

Estudios en animales

Los estudios realizados con animales con dosis repetidas durante un máximo de 12 semanas han demostrado que el fosgeno es dosis-dependiente en el sentido de la ley de Haber ($C \times T$) y que existe una adaptación a los efectos producidos. Por ello, los NOEL definidos para efectos agudos pueden ser extrapolados para efectos crónicos, tal como se ha podido comprobar mediante los estudios de Kodavanti *et ál.*, (1997), Franch y Hatch (1986) y Pauluhn (2006). También en este caso se ha comprobado la mayor susceptibilidad frente al fosgeno de ratas respecto a perros con un LOAEL de $144 \text{ mg/m}^3 \times \text{min.}$ para efectos marginales en el caso de las ratas y un NOEL basado en concentración proteica en BAL de $270 \text{ mg/m}^3 \times \text{min.}$ para perros.

RECOMENDACIÓN

El efecto crítico y consiguiente órgano diana de la exposición al fosgeno es la irritación aguda de las paredes que revisten el tracto respiratorio y el daño directo de las membranas capilares de los alveolos ocasionando edema pulmonar retardado.

Los últimos estudios de Pauluhn han mostrado que estos efectos dependen del tiempo y la concentración de la exposición, siguiendo la ley de Haber, siendo los perros menos sensibles a la irritación pulmonar y sus consecuencias

que las ratas. Para la extrapolación al hombre debe considerarse el modelo del perro por razones anatómicas y fisiológicas.

En perros, la exposición a 9 mg/m^3 (2 ppm) durante 30 min. ($270 \text{ mg/m}^3 \times \text{min.}$) no aumenta la excreción de proteína en BAL, considerado un indicador sensible de inflamación en el tejido pulmonar. Esta dosis, dado el comportamiento toxicológico del gas, correspondería a 0,14 ppm para exposiciones de 8 horas.

No es necesario aplicar ningún factor adicional de susceptibilidad metabólica individual puesto que las reacciones son locales y no requieren transformación metabólica. Por otra parte, la tasa ventilatoria del perro es superior a la del hombre, por lo que este último es menos sensible y no requiere tampoco por este motivo la aplicación de otros factores de seguridad o incertidumbre. Todo ello señala que un VLA-ED[®] de 0,1 ppm protege adecuadamente de la irritación e inflamación del tejido pulmonar provocado por la inhalación de fosgeno. Basándose en el NOEL de 2 ppm en perros expuestos durante 30 min. a fosgeno y considerando 4 picos de exposición, se establece un VLA-EC[®] de 0,5 ppm.

No hay datos para establecer una notación “vía dérmica” o “sensibilizante”.

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

BIBLIOGRAFÍA

Borak J., Diller W.F., 2000. Phosgene exposure: mechanisms of injury and

treatment strategies. J Occup Environ Med 43, 110-119.

Diller W.F., Zante R. 1982 Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Phosgen-Einwirkung auf Mensch und Tier. Zentralbl Arbeitsmed 32: 360—368.

Franch, S. and Hatch, G.E., 1986. Pulmonary effects of inhaled phosgene in rats. J. Toxicol. Environ. Hlth. 19, 413.

Hatch G.E. 1992. Comparative biochemistry of airway lining fluid. In: Parent RA (ed.) Treatise on pulmonary toxicology - comparative biology of the normal lung, Vol 1, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 617-632.

Hatch G.E., Kodavanti U., Crissman K., Slade R., Costa D. 2001. An 'injury-time integral' model for extrapolating from acute to chronic effects of phosgene. Toxicol Ind Health 17: 285-293.

Henschler, D. (ed.) 1972. Gesundheitschädliche Arbeitstoffe, Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Loseblattsammlung, Phosgen, 1. Lieferung 1972, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Henschler, D. (ed.) 1984. Gesundheitschädliche Arbeitstoffe, Toxikologisch-Arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Loseblattsammlung, Phosgen, 10. Lieferung 1984, VCH-Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Kodavanti U.P., Costa D.L., Giri S.N., Starcher B., Hatch G.E. 1997. Pulmonary structural and extracellular matrix alterations in Fischer 344 rats following subchronic phosgene exposure. Fundam Appl Toxicol 37: 54-63.

Pauluhn J. 2006a. Acute nose-only exposure of rats to phosgene. Part I:

Concentration x time dependence of LC50s, nonlethal - threshold concentrations, and analysis of breathing patterns. Inhalat Toxicol 18: 423-435.

Pauluhn J. 2006b. Acute nose-only exposure of rats to phosgene. Part II. Concentration x time dependence of changes in bronchoalveolar lavage during a follow-up period of 3 months. Inhalat Toxicol 18: 595-607.

Pauluhn J. 2006c. Acute head-only exposure of dogs to phosgene. Part III. Comparison of indicators of lung injury in dogs and rats. Inhalat Toxicol 18: 609-621.

Pauluhn J., Carson A., Costa D.L., Gordon T., Kodavanti U., Last J.A., Matthay M.A., Pinkerton K.E., Sciuto A.M., 2007. Workshop summary: phosgene-induced pulmonary toxicity revisited: appraisal of early and late markers of pulmonary injury from animal models with emphasis on human significance. Inhal Toxicol. 19, 789-810.

Pauluhn, J. and Thiel, A., 2007. A simple Approach to Validation of Directed-flow Noseonly. Inhalation Chambers. J. Appl. Toxicol. 27, 160-167.

Pittet J.F., Mackersie R.C., Martin T.R., Matthay M.A. (1997) Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. Am J Respir Crit Care Med 155: 1187-1205.

Selgrade, M.J.K., Starneš, D.M., Iling, J.W., Daniels, M.J. and Graham, J.A., 1989. Effects of phosgene exposure on bacterial, viral and neoplastic lung disease susceptibility in mice. Inhal. Toxicol. 1, 243.

IPCS 1997. Phosgene, Environmental Health Criteria.

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc193.htm>.

SCOEL. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational

Exposure Limits for phosgene. SCOEL/SUM/004. September 2011.

<http://ec.europa.eu/social/main.jsp?langId=en&catId=22>