

PIPERACINA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA PIPERACINA

DLEP 37

2007

VLA-ED: 0,1 mg/m³

VLA-EC: 0,3 mg/m³

Notación: –

Sinónimos: 1,4-diazaciclohexano, 1,4-dietilendiamina, hexahidropirazina, hexahidro-1,4-diazina, hexahidropirazina.

Nº CAS: 110-85-0

Nº EINECS: 203-808-3

Nº CE: 612-057-00-4

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La piperacina es una sustancia cristalina de color blanco o transparente. Es muy higroscópica y alcalina.

No se puede considerar que su estado físico a presión atmosférica sea exclusivamente fase vapor, por lo que es más adecuado expresar los niveles de exposición en mg/m³ en vez de ppm.

Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 3,58 mg/m³ = 1 ppm

Peso molecular: 86,14

Fórmula molecular: C₄H₁₀N₂

Solubilidad: –

Punto de fusión: 106 °C

Punto de ebullición: 146 °C

Presión de vapor: 0,023 kPa a 20 °C

Densidad: 3 veces la del aire

Límite de explosividad: en el rango 4%–14% (concentración en aire)

Umbral de olor: –

USOS MÁS FRECUENTES

La piperacina (como hexahidrato o sus sales adipato, fosfato, citrato) se emplea principalmente en la fabricación de fár-

macos antihelmínticos en veterinaria y medicina humana.

Entre otras aplicaciones puede destacarse su uso como acelerador en la indus-

tria del caucho, en antioxidantes, inhibidores de corrosión, para aumentar la tensión superficial, fibras, resinas, insecticidas, pigmentos textiles y en química analítica.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El efecto crítico de la piperacina, teniendo en cuenta los pocos datos toxicológicos disponibles, es el asma profesional.

La piperacina se absorbe fácilmente por el tracto gastrointestinal y en menor medida a través de los pulmones (Bellander et al., 1988).

La piperacina (anhidra/hexahidratada) es irritante para la piel y las membranas mucosas. El contacto con la piel puede provocar un eczema alérgico, por lo que es considerada sensibilizante.

En administración oral o por inhalación, su toxicidad aguda es baja. Los datos disponibles sobre toxicidad en animales experimentales son muy escasos. No se dispone de ningún dato sobre toxicología reproductiva o carcinogénesis.

Hay pocos estudios de mutagénesis disponibles sobre la piperacina. Se obtuvieron resultados negativos para el ensayo de Ames, dos ensayos de embriología con gemelos y la detección de filamentos fragmentados de ADN en células de hígado tras administración intraperitoneal en ratas (Haworth et al, 1983; Braun et al, 1977; Arriaga Alba et al, 1989; Stewart y Farber, 1973). En las actas de una reunión, sin más detalles disponibles, se informa de un resultado positivo en el ensayo de timidina kinasa en linfoma de ratón, y de un resultado negativo para el ensayo de transformación BALB/3T3 (Conaway et al, 1982).

En humanos, el estudio de trabajadores que manipulaban aminas durante el periodo de 1942 a 1979 reveló una relación entre la exposición a piperacina y

el desarrollo de síntomas de asma y bronquitis crónica (Hagmar et al, 1984). No se detectaron nuevos casos de asma cuando los niveles de exposición eran iguales o menores a 0,3 mg/m³, pero la exposición a 0,4 mg/m³ provocó ataques de disnea en sujetos sensibilizados, y la exposición a 0,7 mg/m³ provocó un caso de asma (Hagmar, 1986). Los estudios de un pequeño grupo de trabajadores expuestos a niveles medios inferiores a 0,1 mg/m³ no mostraron diferencias en las funciones de las vías aéreas menores en comparación con los trabajadores no expuestos (Hagmar et al, 1987).

Los datos de un estudio donde se aplicó el test radio-alérgeno absorbente (RAST) y técnicas de inhibición de RAST parecen indicar que la piperacina puede causar síntomas asmáticos bien por alergia de tipo I, bien por irritación bronquial (Hagmar y Welinder, 1986).

Una investigación sobre los efectos de la exposición durante el embarazo a fármacos que se pueden nitrar mostró un aumento en el riesgo relativo de malformaciones graves y de tumores en el recién nacido (Olsham y Faustam, 1989). Se han descrito problemas neurológicos transitorios tras el tratamiento terapéutico con piperacina por vía oral, especialmente en pacientes con insuficiencia renal o con historial de patologías del sistema nervioso central.

La piperacina es capaz de nitrarse para generar una nitrosamina, potencialmente cancerígena. En un grupo de trabajadores expuestos a 0,3 mg/m³ de piperacina se detectaron pequeñas cantidades de N-mononitrosopiperacina en la orina (Bellander et al., 1988). No se detectaron diferencias significativas en cuanto a aberración cromosómica o micronúcleos en trabajadores de una planta química expuestos a diversas sustancias químicas, incluyendo piperacina (Hagmar et al., 1988). Sin embargo, en

otro estudio (Hogsted et al., 1988) se detectó un aumento en el tamaño y frecuencia de micronúcleos en trabajadores expuestos de una planta química donde tuvo lugar exposición a vapor y/o polvo de piperacina. No se detectó ninguna relación entre la exposición a piperacina y el aumento de morbilidad por cáncer entre los trabajadores de otra planta química (Hagmar et al., 1986).

RECOMENDACIÓN

Los estudios de Hagmar et al (1984, 86, 87), donde se establece la ausencia de nuevos casos de asma entre trabajadores expuestos a niveles inferiores a $0,3 \text{ mg/m}^3$, fueron considerados como la mejor base disponible para establecer los límites de exposición profesional. Dado el reducido número de trabajadores analizados en estos estudios, que impide establecer generalizaciones basadas en las observaciones, se recomendó establecer un VLA-ED de $0,1 \text{ mg/m}^3$. Con el fin de evitar picos de exposición que pudiesen provo-

car sensibilización respiratoria, se recomendó establecer también un VLA-EC de $0,3 \text{ mg/m}^3$.

Sin embargo, conviene destacar que aquellos trabajadores que hayan quedado sensibilizados a la piperazina y tengan síntomas de asma podrían no quedar protegidos por los límites propuestos.

No se consideró necesario emplear la notación "vía dérmica".

Los métodos de Skarping et al., 1986, empleando un borboteador de solución acuosa y un detector selectivo de nitrógeno, son adecuados tanto al nivel del VLA-ED como del VLA-EC, si bien se requiere una validación adicional en el caso de este último. Se pueden utilizar otros métodos equivalentes (validados adecuadamente), pero siempre ha de incluirse en la toma de muestra tanto la fase vapor como las partículas.

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

BIBLIOGRAFÍA

Arriaga Alba, M., Espinosa Aguirre, J., Ramirez, J. y Cortinas de Nava, C. (1989). Mutagenicity of urine from mice exposed orally to nitrite and various aminated antiparasitic drugs. *Environm. Molec. Mutag.*, 14, 13-19.

Bellander, T., Österdhal, B.-G., Hagmar, L. y Skerving, S. (1988). Excretion of N-mononitrosopiperazine in urine in workers manufacturing piperazine. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, 60, 25-29.

Braun, R., Schöneich, J. y Ziebarth, D. (1977). In vivo formation of N-nitroso compounds and detection of their mutagenic activity in the host-mediated assay. *Cancer Res.*, 37, 4572-4579.

Conaway, C.C., Myhr, B.C., Rundell, J.O. y Brusick, D.J. (1982). Evaluation of morpholine, piperazine and analogues in the L5178Y mouse lymphoma assay and BALB/3T3 transformation assay. *Environm. Mutag.*, 4, 390.

DECOS (1991). Health-based recommended occupational exposure limit for piperazine. RA 7/91. La Haya, Holanda. Directorate General of Labour, Ministry of Social Affairs and Employment.

Hagmar, L. (1986). Occupational respiratory disease caused by piperazine. Thesis. Universidad de Lund, Suecia (Dept. of Occupational Medicine).

Hagmar, L. y Welinder, H. (1986). Prevalence of specific IgE antibodies

against piperazine in employees of a chemical plant. *Int. Arch. Allergy Appl. Immun.*, 81, 12-16.

Hagmar, L., Arborelius Jr., M., Bellander, T. y Skerfving, S. (1987). Small airway function in workers exposed to piperazine. *Int. Arch. Occ. Environ. Health*, 59, 521-528.

Hagmar, L. Bellander, T., Englander, V., Ranstam, J., Attewell, R. y Skerfving, S. (1986). Mortality and cancer morbidity among workers in a chemical factory. *J. Work Environ. Health*, 12, 545-551.

Hagmar, L. Bellander, T., Englander, V., Ranstam, J., Attewell, R. Raihle, G., Au, W.W., Legator, M.S., Mitelman, F., y Skerfving, S. (1988). Biological effects in a chemical factory with mutagenic exposure. I. Cytogenetic and haematological parameters. *Int. Arch. Occ. Environ. Health*, 60, 437-444.

Hagmar, L., Bellander, T., Ranstam, J., Attewell, R. y Skerfving, S. (1984). Piperazine-induced airway symptoms: exposure-response relationships and selection in an occupational setting. *Am. J. Ind. Med.*, 6, 347-357.

Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. y Zeiger, E. (1983). Salmonella

mutagenicity test results for 250 chemicals. *Environm. Mutag., Suppl.*, 1, 3-142.

Hogstedt, B., Bratt, I., Holmen, A., Hagmar, L. y Skerfving, S. (1988). Frequency and size distribution of micronuclei in lymphocytes stimulated with phytohemagglutinin and pokeweed mitogen in workers exposed to piperazine. *Hereditas*, 109, 139-142.

HSE (2001). Proposed maximum exposure limit for piperazine and piperazine dihydrochloride. Draft regulatory impact assessment. ACTS/01/2001, Annex 2.

Olshan, A.F. y Faustman, E.M. (1989). Nitrosable drug exposure during pregnancy and adverse pregnancy outcome. *Int. J. Epidemiol.*, 18, 899-909.

Skarping, G., Bellander, T y Mathiasson, L. (1986). Determination of piperazine in working atmosphere and in human urine using derivitization and capillary gas chromatography with nitrogen and mass selective detection. *J. Chromatogr.*, 370, 245-258.

Stewart, B.W. y Farber, E. (1973). Strand breakage in rat liver DNA and its repair following administration of cyclic nitrosamines. *Cancer Res.*, 33, 3209-3215.