

# CLOROFORMO

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CLOROFORMO

DLEP 26

2007

VLA-ED:	2 ppm (10 mg/m <sup>3</sup> )
VLA-EC:	–
Notación:	vía dérmica
Sinónimos:	triclorometano
Nº CAS:	67-66-3
Nº EINECS:	200-663-8
Nº CE:	602-006-00-4

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El cloroformo es un líquido incoloro, volátil y no inflamable con un característico olor dulzón.

#### Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 4,97 mg/m<sup>3</sup> = 1ppm

Peso molecular: 119,38

Fórmula molecular: CHCl<sub>3</sub>

Solubilidad: ligeramente soluble en agua, miscible con alcohol, éter, benceno, sulfuro de carbono y tetracloruro de carbono.

Punto de fusión: –63 °C

Punto de ebullición: 62 °C

Presión de vapor: 21 kPa a 20 °C

Densidad: 4,1 veces la del aire

Límite de explosividad: –

Umbral de olor: 20 ppm (100 mg/m<sup>3</sup>)

### USOS MÁS FRECUENTES

El cloroformo se suele suministrar combinado con un estabilizante como, por ejemplo, el etanol.

El cloroformo en trazas puede generarse de manera natural y se forma también al clorar el agua potable o las aguas residuales.

Se emplea como materia prima en la industria química (fabricación de carburos fluorados que se utilizan como refrigerantes, resinas, plásticos, etc.). También se utiliza como disolvente en procesos industriales y en el laboratorio.

En el pasado, el cloroformo se utilizó como sustancia anestésica.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El cloroformo es un depresor del sistema nervioso central y produce efectos tóxicos sobre el hígado y los riñones.

Se absorbe bien tanto por vía inhalatoria como por vía oral y dérmica (Tsurata, 1975; Corley et al, 1990). La principal ruta de eliminación es la exhalación. El dióxido de carbono es su metabolito principal, aunque también puede formarse fosgeno.

El cloroformo presenta una toxicidad de leve a moderada, si bien la muerte puede sobrevenir por depresión respiratoria durante la anestesia, o bien con posterioridad debido a su hepatotoxicidad.

El cloroformo líquido es altamente irritante, pero no se ha descrito irritación para el vapor.

Los efectos críticos del cloroformo aparecen en el hígado y riñones de animales de laboratorio tras la exposición repetida. La exposición de ratas, conejos y cobayas a 25 ppm (124 mg/m<sup>3</sup>) durante 7 horas/día, 5 días/semana y seis meses provocó cambios histopatológicos en hígado y riñones (Torkelson et al, 1976). Estos cambios no resultaron evidentes en ratas que pasaron un periodo de recuperación de seis semanas. La exposición a 25 ppm (124 mg/m<sup>3</sup>) durante 4 horas/día y seis meses no provocó tales efectos en hígado y riñones de ratas. Se considera que los resultados del estudio de exposición a 7 horas/día proporcionan una base más adecuada para determinar el VLA-ED para 8 horas que los resultados del estudio de 4 horas/día de exposición.

El cloroformo es cancerígeno por administración oral a ratas y ratones, generando tumores de hígado y riñones conforme a un patrón dependiente de género y variedad animal (Page y Saffioti, 1976; Jorgenson et al, 1985).

No se han realizado estudios de carcinogénesis por inhalación.

El potencial genotóxico del cloroformo ha sido estudiado en diversos trabajos, tanto in vitro como in vivo. En general, los resultados han sido negativos, si bien hay algunas evidencias de actividad clastogénica (Fujie et al, 1990). A la vista de la especificidad por ubicación, sexo y variedad de la génesis tumoral y de los resultados negativos para casi todos los ensayos de genotoxicidad, en general, se asume que la carcinogénesis del cloroformo se produce por mecanismos no genotóxicos y dependientes del daño crónico de los tejidos.

Los estudios de reproducción en animales han mostrado la aparición de malformaciones fetales en ratas (falta de cola o acaudía, cola corta, ano sin perforar) y en ratones (fisura palatina) tras exposición de la madre por inhalación a 100 ppm (497 mg/m<sup>3</sup>), así como anomalías en ratas (retrasos en la osificación y costillas onduladas) a 30 ppm (150 mg/m<sup>3</sup>) durante 7 horas/día durante la gestación (Schwetz, 1974). En un estudio no publicado, se expuso a ratas hembra a cloroformo en concentraciones de 3, 10 o 30 ppm (15, 50 o 150 mg/m<sup>3</sup>) durante 7 horas/día entre los días 7 y 16 de gestación (Baeder y Hofmann, 1991). A 10 ppm y a 30 ppm (50 y 150 mg/m<sup>3</sup>) se registraron leves disminuciones en el consumo maternal de comida y en la ganancia de peso corporal. En el grupo expuesto a 30 ppm (150 mg/m<sup>3</sup>), el peso de los fetos disminuyó ligera pero significativamente y se observó un retraso en la osificación de los huesos craneales. No se registraron efectos relacionados con la exposición en los fetos del grupo de 10 ppm (50 mg/m<sup>3</sup>), y tampoco se vieron efectos ni en las madres ni en los fetos del grupo de 3 ppm (15 mg/m<sup>3</sup>).

Los estudios de exposición profesional al cloroformo indican que las concentraciones de aproximadamente 20-80 ppm

(cerca de 100-400 mg/m<sup>3</sup>) provocan una serie de quejas leves tales como cefalea, laxitud, depresión y molestias digestivas (Challen et al, 1958). A concentraciones a partir de 205 ppm (1.019 mg/m<sup>3</sup>) se han descrito síntomas similares junto con una mayor incidencia de agrandamiento del hígado (Bomski et al, 1967). Se han descrito brotes de ictericia tóxica en trabajadores expuestos a cloroformo (Phoon, 1975, 1983). Sin embargo, dadas las técnicas de medida empleadas, los niveles de exposición indicados en estos estudios no resultan suficientemente fiables para determinar el VLA-ED para 8 horas. No hay información disponible sobre el potencial carcinógeno o genotóxico del cloroformo en seres humanos.

## RECOMENDACIÓN

A la vista de la falta de pruebas sobre genotoxicidad y al carácter específico de la carcinogénesis, se consideró que los tumores observados en animales tratados con cloroformo estaban asociados a lesiones crónicas del tejido. Por lo tanto, no es probable que el cloroformo sea carcinógeno bajo condiciones de exposición profesional, siempre que haya protección contra la toxicidad. Se

consideró que el estudio de Torkelson et al. (1976), donde se establece un LOAEL de 25 ppm (124 mg/m<sup>3</sup>) para lesiones de hígado y riñón en animales expuestos durante 7 horas/día, 5 días/semana y seis meses, era la mejor base disponible para establecer los límites de exposición profesional. Se aplicó un factor de incertidumbre de 10 dada la falta de NOAEL en este estudio de exposición durante 7 horas/día, y por las diferencias en la toxicidad del cloroformo entre individuos y entre especies, debidas a las distintas velocidades de activación metabólica. Teniendo en cuenta el enfoque de valor preferido, se recomendó un VLA-ED para 8 horas de 2 ppm (10 mg/m<sup>3</sup>), considerado lo suficientemente bajo como para evitar efectos reproductivos. No se propuso un VLA-EC, pero es necesario un buen control de las desviaciones de exposición para evitar efectos narcóticos y de otros tipos.

Se recomendó asimismo incluir la notación "vía dérmica" dado que la absorción cutánea podría contribuir significativamente al aporte total al organismo.

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

---

## BIBLIOGRAFÍA

Baeder, C. y Hofmann, T. (1991). Chloroform: Supplementary inhalation embryotoxicity study in Wistar rats. Report No. 91.0902 and Amendment No 1 (Report 92.1047), Hoescht Aktiengesellschaft, Alemania.

Bomski, H., Sobolewska, A. y Strakowski, A. (1967). Toxic damage of the liver by chloroform in chemical industry workers. Arch. Gewerbepath. u. Gewerbehyg. 24, 127-134.

Challen, P.J.R., Hickish, D.E. y Bedford, J. (1958). Chronic chloroform intoxication. Br. J. Industr. Med., 15, 243-249.

Corley, R.A., Mendrala, F.A., Smith, P.A. et al. (1990). Development of a physiologically based pharmacokinetic model for chloroform. Toxicol. Appl. Pharmacol. 103, 312-527.

Fujie, K., Aoki, T. y Wada, M. (1990). Acute and subacute cytogenetic effects of the trihalomethanes on rat bone marrow cells in vivo. Mutat. Res., 242, 111-119.

Jorgenson, T.A., Meierhenry, E.F., Rushbrook, C.J., Bull, R.J. y Robinson, M. (1985). Carcinogenicity of chloroform in drinking water to male Osborne-mendel rats and female B6C3F1 mice. *Fund. Appl. Toxicol.*, 5, 760-769.

Page, N.P. y Saffioti, U. National Cancer Institute (1976). Report on carcinogenesis bioassay of chloroform. US NTIS PB Rep, (PB-264018) P: 61.

Phoon, W.H. (1975). An epidemiological study of an out break of jaundice in a factory. *Ann. Acad. Med. Singapur*, 4, 396-399.

Phoon, W.H., Goh, K.T., Lee, L.T., Tan, K.T. y Kwok, S.F. (1983). Toxic jaundice from occupational exposure to chloroform. *Med. J. Malaysia*, 38, 31-34.

Schwetz, B.A., Leong B.K.J. y Gehring, P.J. (1974). Embryo- and fetotoxicity of inhaled chloroform in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 28, 442-451.

Torkelson, T.R., Oyen, F. y Rowe, V.K. (1976). The toxicity of chloroform as determined by single and repeated exposure of laboratory animals. *J. Am. Ind. Hyg. Assoc.*, 37, 697-705.

Tsurata, H. (1975). Percutaneous absorption of organic solvents. 1) Comparative study of the in vivo percutaneous absorption of chlorinated solvents in mice. *Ind. Health*, 13, 227-236.

WATCH (1992). Criteria Document for an Occupational Exposure Limit: Chloroform. UK Health and Safety Commission.