

## METILETILCETONA

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

DLEP 49

2010

VLA-ED<sup>o</sup>: 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>)

VLA-EC<sup>o</sup>: 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>)

Notación: -

Sinónimos: Metiletilcetona, MEC, 2-butanona, metilacetona

N<sup>o</sup> CAS: 78-93-3

N<sup>o</sup> EINECS: 201-159-0

N<sup>o</sup> CE: 606-002-00-3

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A temperatura ambiente, la metiletilcetona (MEC) es un líquido incoloro, volátil, miscible en agua y altamente inflamable con un característico aroma que recuerda al de la acetona.

#### Factor de conversión

(20 °C, 101 kPa): 3,00 mg/m<sup>3</sup> = 1 ppm

Peso molecular: 72,12

Fórmula molecular: CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>COCH<sub>3</sub>

Solubilidad: Soluble en agua y en la mayoría de los disolventes orgánicos

Punto de fusión: -87 °C

Punto de ebullición: 79,6 °C

Presión de vapor: 10,3 kPa a 20 °C

Densidad: 2,4 veces la del aire

Límite de explosividad: inferior 1,8% y superior 12% (concentración en aire)

Umbral de olor: entre 2 y 83 ppm (6 y 250 mg/m<sup>3</sup>)

### USOS MÁS FRECUENTES

La MEC existe en la naturaleza en cantidades muy pequeñas, posiblemente como resultado del metabolismo de ácidos grasos. Se utiliza principalmente como elemento disolvente en recubrimientos, pero también en procesos de extracción, en separaciones azeotrópicas

y como fase intermedia en la preparación de catalizadores, sabores artificiales, antioxidantes, perfumes y en la fabricación de etil-n-amil cetona y de peróxido de MEC. Aparece frecuentemente mezclada con otros disolventes, por ejemplo, acetona, acetato de etilo, n-hexano, tolueno o alcoholes.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La MEC se absorbe rápidamente a través de la piel humana. No se dispone de datos cuantitativos, pero se ha documentado la detección de MEC en aire exhalado a los 3 minutos de comenzar la exposición dérmica (Munies y Wurster, 1965; Wurster y Munies, 1965).

La MEC muestra una baja toxicidad aguda tanto oral (LD50: de 2.400 a 5.600 mg/kg) como cutánea (LD50: 13.000 mg/kg) en animales. Se han determinado valores de LCLo en ratas de 4.000 ppm (12.000 mg/m<sup>3</sup>) tras 2 horas de exposición y de 2.000 ppm (6.000 mg/m<sup>3</sup>) con una exposición de 4 horas.

En un ensayo en distintos laboratorios con aplicación tópica en ratas, se determinó que la MEC es un irritante ocular pero no un irritante cutáneo (Weil y Scala, 1971). No se apreciaron propiedades de sensibilización cutánea por MEC en la prueba de inflamación de oreja en ratones (Gad et al., 1986). Se han documentado cambios de comportamiento en ratones, relacionados con la dosis. Se han estimado valores de IC50 (disminución en el tiempo de respuesta del 50%) de aproximadamente 2.000 ppm (6.000 mg/m<sup>3</sup>) y 2.900 ppm (8.700 mg/m<sup>3</sup>) en estudios independientes (De Ceaurriz et al., 1983; Glowa y Dews, 1987).

Los estudios sobre toxicidad subcrónica con un número limitado de ratas (12) continuamente expuestas 24 horas al día a 1.133 ppm (3.400 mg/m<sup>3</sup>) y entre 55 días y 5 meses, no mostraron indicios de neurotoxicidad periférica. A partir de estos estudios limitados, se podría establecer un NOAEL de 1.133 ppm (3.400 mg/m<sup>3</sup>) (Saida et al., 1976).

El estudio sobre toxicidad subcrónica por inhalación de Cavender et al. (1983) sobre grupos de 15 ratas F344 macho y 15 hembras, expuestas a 0, 1.250, 2.500 y 5.000 ppm de MEC (0, 3.750, 7.500 y 15.000 mg/m<sup>3</sup>) durante 6 h/día, 5 días/se-

mana y 90 días, se considera el estudio clave disponible sobre toxicidad en animales. Se produjo una disminución del peso corporal promedio y un leve pero significativo aumento en el peso relativo y absoluto del hígado en el grupo sometido a una mayor dosis. El NOAEL fue de 2.500 ppm (7.500 mg/m<sup>3</sup>). No se detectaron signos de irritación del tracto respiratorio superior ni de lesiones neuropatológicas ni patológicas a ninguna de las concentraciones aplicadas.

Los ensayos de mutagénesis han dado resultados negativos (Zeiger et al., 1992), con la única excepción de la inducción de aneuploidía en levaduras a concentraciones relativamente elevadas (3,5% en el medio de cultivo) (Zimmerman et al., 1985).

No hay estudios disponibles de carcinogénesis. No se ha podido evaluar finalmente la toxicidad reproductiva, pero el único estudio disponible (en ratas) no revela signos significativos de embriotoxicidad ni efectos teratogénicos, tras exposiciones de entre 400 y 3.000 ppm (de 1.200 a 9.000 mg/m<sup>3</sup>) de MEC, 7h/día en el periodo de máxima organogénesis (Deacon et al., 1981).

Los datos en animales muestran que la MEC potencia la neurotoxicidad de la metil-n-butil cetona, de la etil butil cetona (EBC) y del n-hexano. Dadas las diversas concentraciones en la mezcla, no se pueden establecer valores generales de NOAEL.

Según Elkins (1951), la exposición a concentraciones de MEC iguales o superiores a 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>) provocan cefaleas, irritación de garganta y otros síntomas de efectos irritantes locales. Sin embargo, esta información se proporciona sin otras referencias y no puede por tanto ser verificada. En un estudio documentado inadecuadamente y realizado sobre 10 sujetos, se informó sobre ligeras irritaciones de nariz y garganta a 100 ppm



(300 mg/m<sup>3</sup>) durante 3-5 minutos y una leve irritación ocular para niveles de 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>). Los 10 sujetos consideraron que la exposición a 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>) era tolerable durante una jornada de trabajo de 8 horas (Nelson *et al.*, 1943). No se ha descrito ninguna prueba de la fiabilidad de esta estimación bajo condiciones reales de exposición.

Diversos estudios realizados por Dick *et al.* (1984, 1988, 1989, 1992) con grupos de entre 16 y 25 voluntarios no mostraron cambios significativos de comportamiento neurológico tras exposición a 200 ppm de MEC durante 4 horas. Sólo en uno de estos cuatro estudios se indicaron síntomas de irritación. La mayor parte de los datos disponibles en trabajadores se refieren a exposiciones combinadas con otros disolventes, y no son por tanto concluyentes respecto a la exposición aislada a MEC. El análisis de dichos datos respalda las

conclusiones obtenidas en animales sobre la interacción sinérgica de la MEC con otros disolventes, especialmente con el n-hexano. Chia *et al.* (1993) llevaron a cabo ensayos psicológicos con 19 trabajadores expuestos a mezclas de disolventes, formadas principalmente por MEC a concentraciones de entre 11 y 127 ppm (de 33 a 381 mg/m<sup>3</sup>). Los otros disolventes de las mezclas eran ciclohexanona (1 - 9 ppm), tetrahidrofurano (7 - 22 ppm) y tolueno (2 - 13 ppm). No se observaron relaciones entre la dosis y la respuesta, pero el rendimiento de los trabajadores expuestos fue significativamente peor que el de los sujetos de control en tres de los ensayos. Se produjeron cefaleas, irritación ocular y nasal, toses e irritabilidad, con más frecuencia entre los sujetos expuestos que entre los de control. Los autores advirtieron que se habían subestimado los niveles de exposición dado el amplio contacto cutáneo.

CONCENTRACIÓN MEC		EFECTOS
ppm	mg/m <sup>3</sup>	
100	300	Irritación de nariz y garganta
200	600	Irritación ocular
300-600	900-1800	Intoxicación moderada
150-450		Mezclado con otros disolventes: Efectos sobre el sistema nervioso central y neuropatías periféricas

## RECOMENDACIÓN

Se consideró que el estudio sobre toxicidad subcrónica por inhalación en ratas presentado por Cavender *et al.* (1983) era un punto de partida adecuado para establecer el VLA-ED<sup>®</sup> en 8 horas. Un factor de incertidumbre de 10, aplicado al NOAEL de 2.500 ppm (7.500 mg/m<sup>3</sup>) dada

la ausencia de estudios a largo plazo, daría como resultado un nivel de exposición de 250 ppm. En los estudios con voluntarios no se indican efectos adversos significativos tras una única exposición de 4 horas a 200 ppm. Si se combinan ambas pruebas y se opta por las cifras más adecuadas, el VLA-ED<sup>®</sup> recomendado en 8

horas es de 200 ppm (600 mg/m<sup>3</sup>). Algunos datos (Elkins, 1951) indican que se precisa un VLA-EC\* (15 minutos) de 300 ppm (900 mg/m<sup>3</sup>) para limitar posibles picos de exposición que pudiesen provocar efectos irritantes.

Cabe destacar que el valor límite recomendado no tiene en cuenta el posible efecto potenciador de la MEC en exposiciones combinadas con otros disolventes.

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

## BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (2004). Documentation of the threshold limit values and biological exposure indices. American Conference of Governmental Industrial Hygienists Inc. Cincinnati, Ohio, USA.

Cavender, F.E., Casey, H.W., Salem, H., Swenberg, J.A. and Gralla, E.J. (1983). A 90 days vapour inhalation toxicity study of methyl ethyl ketone. *Fund. Appl. Tox.* 3, 264-270.

Chia, S.E., Ong, C.N., Phoon, W. H., Tan, K. T., Jeyaratnam, J. (1993). Neurobehavioural effects on workers in a video tape manufacturing factory in Singapore. *Neurotoxicol.* 14, 51-56.

Deacon, M. M., Pilny, M. D., John, J. A., Schwetz, B. A., Murray, F. J., Yakel, H. O., Guenier, J. P. (1981). Embryo- and fetotoxicity of inhaled methyl ethyl ketone in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 59, 620-622.

De Ceaurriz, J., Desiles, J. Pl., Bonnet, P., Marignac, B., Muller, J., Guenier, J. P. (1983). Concentration-dependant behavioral changes in mice following short-term inhalation exposure to various industrial solvents. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 67, 383-389.

Dick, R.B., Krieg, E.F. Jr., Setzer, J.V., Taylor, B.J. (1992). Neurobehavioural effects from acute exposures to methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone. *Fundam. Appl. Toxicol.* 19, 453-473.

Dick, R.B., Brown, W.D., Setzer, J.V., Taylor, B.J., Shukla, R. (1988). Effects of short

duration exposure to acetone and methyl ethyl ketone. *Toxicol. Letters.* 43, 31-49.

Dick, R.B., Setzer, J.V., Taylor B.J., Shukla, R. (1989). Neurobehavioural effects of short duration exposure to acetone and methyl ethyl ketone. *Brit. J. Ind. Med.* 46, 111-121.

Dick, R.B., Setzer, J.V., Wait, R., Hayden, M.B., Taylor, B.J., Tolos, B., Putz-Anderson, V. (1984). Effects of acute exposure of toluene and methyl ethyl ketone on psychomotor performance. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* 54, 91-109.

Dyro, F.M. (1978). Methyl ethyl ketone polyneuropathy in shoe factory workers. *Clin. Toxicol.* 13, 371-376.

Dutch Expert Committee for Occupational Standards (1990): Health based recommended exposure limit for methyl ethyl ketone.

Elkins, H. B. *The Chemistry of Industrial Toxicology* (2ª Edición). John Wiley & Sons, Nueva York, 118.

Gad, S. C., Dunn, B. J., Dobbs, D.W., Reilly, C., Walsh, R.D. (1986). Development and validation of an alternative dermal sensitisation test: the mouse ear swelling test (MEST). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84, 93-114.

Glowa, J.R., Dews, P.B. (1987). Behavioral toxicology of volatile organic solvents. IV. Comparisons of the rate-decreasing effects of acetone, ethyl acetate, methyl ethyl ketone, toluene and carbon disulfide on schedule-controlled behavior of mice. *J. Am. Coll. Toxicol.* 6, 461-469.



Munies, R., Wurster, D.E. (1965). Investigation of some factors influencing percutaneous absorption. III. Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharmaceut. Sci.* 54, 1281-1284.

Nelson, K.W., Ege, J.F. Jr., Ross, M., Woodman, L.E., Silverman, L. (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapors. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 25, 282-285.

Saida, K., Mendell, J.R., Weiss, H.S. (1976). Peripheral nerve changes induced by methyl-n-butyl ketone and potentiariion by methyl ethyl ketone. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 35, 207-225.

Weil, C.S., Scala, R.A. (1971). Study of intra- and interlaboratory variability in the results of rabbit eye and skin irritation

tests. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 19, 276-360.

Wurster, D.E., Munies, R. (1965). Factors influencing percutaneous absorption. II. Absorption of methyl ethyl ketone. *J. Pharmaceut.* 54, 554-556.

Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Mortelman, K. (1992). Salmonella Mutagenicity Tests V. Results from the testing of 311 Chemicals. *Environ. Molec. Mutagen.* 19 (Supl 21), 2-141.

Zimmerman, F.K., Mayer, V.W., Scheel, I., Resnick, M.A. (1985). Acetone, methyl ethyl ketone, ethyl acetate, acetonitrile and other polar aprotic solvents are strong inducers of aneuploidy in *saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 149, 339-351.