



ACETATO DE ETILO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA LA ACTUALIZACIÓN DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL ACETATO DE ETILO

DLEP 120

2018

VLA-ED[®]: 200 ppm (734 mg/m³)

VLA-EC[®]: 400 ppm (1.468 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: éster etílico del ácido acético, etanoato de etilo

Nº CAS: 141-78-6

Nº CE : 205-500-4

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

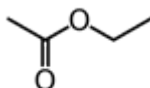
El acetato de etilo (AcEt) es un líquido volátil altamente inflamable con olor afrutado característico, el vapor es más denso que el aire. Es miscible en etanol, éter y acetona.

Factor de conversión: 1 ppm = 3,66 mg/m³
(20 °C y 101,3 kPa)

Peso molecular: 88,11

Fórmula molecular: C₄H₈O₂

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 87 g/l a 20 °C

Punto de fusión: < - 83,6 °C

Punto de ebullición: 77,11 °C

Peso específico: 0,9003 g/cm³ a 20 °C

Presión de vapor:	10 kPa a 20 °C
Densidad relativa:	3,0 veces la del aire
Punto de inflamación:	7°C
Límite de explosividad:	en el rango 2,2% – 11,5% (concentración en aire)
Umbral de olor:	3,9 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

La utilización como disolvente del AcEt está muy extendida; se usa en la fabricación de pinturas, barnices, lacas, plásticos, tintas para impresión, fragancias, etc. Así pues, el AcEt tiene una amplia utilización en distintas industrias como son textil, cosmética, adhesivos, alimenticia o farmacéutica. También se usa en laboratorios como reactivo.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

La absorción del acetato de etilo es rápida siendo elevada la tasa de retención pulmonar, entre el 50% y el 60% de la dosis inhalada, y se distribuye a todo el organismo.

Más del 95% de todo el acetato de etilo absorbido se hidroliza en pocos minutos, bien de forma espontánea o bien mediante la acción de esterasas inespecíficas, formándose etanol y ácido acético que, posteriormente, se metabolizan y excretan. La concentración en sangre del acetato de etilo disminuye rápidamente.

Se elimina un pequeño porcentaje del compuesto sin metabolizar por vía respiratoria y en forma de etanol, menos del 0,2%. El resto se elimina en forma de sus metabolitos en la orina.

Toxicidad aguda

La toxicidad aguda del AcEt es baja para cualquier vía de exposición. Los valores de CL₅₀ obtenidos en ratones y ratas se encuentran entre 10.000 y 16.000 ppm. También se observaron, a estas concentraciones tan altas, efectos sobre el SNC, tracto respiratorio, hígado y riñones (SCOEL, 2008; NEG, 1990).

En ratones, la concentración de vapor que se requiere para provocar una disminución al 50% de la frecuencia respiratoria, RD₅₀, es 600 ppm (HSE, 2000).

Debido a su rápida hidrólisis en ácido acético y etanol, incluso por las células epiteliales del tracto respiratorio, el acetato de etilo es poco probable que cause efectos sistémicos a bajos niveles de exposición. Se considera como efecto crítico la irritación de las mucosas del tracto respiratorio superior.

En el informe de SCOEL (2008) se indica que en un estudio con voluntarios, la exposición durante 3-5 min. a 200 ppm ya era inaceptable para algunos debido al fuerte olor; y, cuando la exposición fue de 400 ppm, manifestaron que percibían síntomas de irritación en ojos, nariz y garganta (Nelson *et al.*, 1943). En un estudio posterior también con voluntarios, donde la concentración sí se controló

analíticamente, estos manifestaron irritación y molestia a 400 ppm durante 4h (Seeber *et al.*, 1992). En otro estudio (Seeber *et al.*, 1992a) a niveles de 400 ppm, cuando la exposición se mantenía entre 4 y 8 horas, no se observó un aumento en el nivel de irritación.

Seeber *et al.* (1997) realizaron otros ensayos para comparar los efectos de irritación y malestar entre el AcEt y la acetona. Se consideró que 400 ppm de acetato de etilo producían los mismos efectos irritantes que 1.000 ppm de acetona (el VLA-ED[®] de acetona es 500 ppm). Estos estudios no consideraron la influencia del olor en la irritación. Fue más adelante cuando sí se consideró este aspecto (Arts *et al.*, 2006), mostrando que el olor tiene una gran influencia en la percepción del efecto irritante.

McCallum *et al.*, en 1997, realizaron un estudio con voluntarios. Los efectos irritantes recogidos en los cuestionarios muestran una relación con el nivel y la duración de la exposición: a 200 ppm, 4 h y n=5, no se observaron efectos irritantes; a 400 ppm, 4 h y n=6, sí se observaron efectos irritantes, en particular, si hay un aumento del tiempo de exposición. La exposición a concentraciones de 600 ppm y hasta 1.000 ppm, de corta duración, 15 min., n=9, se vio que también producía efectos irritantes. Los síntomas fueron irritaciones leves en los ojos, garganta y nariz, así como aturdimiento y dolor de cabeza a 400 ppm (2 vs 0), a 600 ppm y a 1.000 ppm (3 vs 1), pero no a 800 ppm. Los síntomas no fueron graves. No se encontraron indicadores fisiológicos de la irritación ocular (como el aumento de la frecuencia del parpadeo).

Hay otro estudio más reciente, realizado con 24 voluntarios para discriminar los efectos debidos al olor y la irritación sensorial (Kleinbeck *et al.*, 2008). Se estudiaron los efectos de la exposición durante 4 h a 400 ppm, a 400 ppm con picos de 800 ppm, y a 2 ppm para el grupo control. Si bien la intensidad del olor la calificaron como fuerte, las percepciones del nervio trigémino, de irritación, de acuerdo con una versión ampliada del sistema de evaluación sueco (SPES, Iregren, 1998), y con las calificaciones en una escala análoga visual (VAS, Green *et al.*, 1996) fueron menos que "moderadas". No se observaron alteraciones en la frecuencia del parpadeo ni en la resistencia nasal, indicadores de la irritación. Además, tampoco se observaron alteraciones cognitivas.

En resumen, este estudio concluye que no se produjeron efectos quimio-sensoriales adversos para exposiciones de 4 h a concentraciones de acetato de etilo de 400 ppm con picos de 800 ppm.

Se estudiaron también los efectos agudos neuroconductuales del AcEt usando la actividad motora y una batería de observaciones funcionales (FOB), de la Agencia de Protección Ambiental. El ensayo se realizó con 8 ratones, a concentraciones de 0, 500, 1.000 y 2.000 ppm durante 20 minutos. Se vio que el AcEt producía una disminución significativa de la actividad locomotora, y convulsiones inducidas a la concentración más alta. La recuperación de los efectos fue rápida y comenzaba a los pocos minutos de sacarlos de la cámara (Bowen and Balster, 1997).

Toxicidad subcrónica

En un estudio de toxicidad subcrónica (Christoph *et al.*, 2003) llevado a cabo con ratas, se las expuso a concentraciones de 0, 350, 750 o 1.500 ppm de AcEt, 6h/día, 5 días/semana durante 13 semanas, se hicieron pruebas de actividad motora y una batería de observaciones funcionales (FOB) en el día de no exposición, durante las semanas 4, 8 y 13. Se estudiaron microscópicamente los tejidos para la neuropatología. Se observó que a 750 ppm y 1.500 ppm había una disminución en la respuesta a estímulos auditivos y un efecto sedante agudo durante la sesión de exposición. Treinta minutos después de cesar la exposición desaparecían los signos. El peso, la ganancia de peso, el consumo de alimento y la eficacia de la alimentación disminuían en las ratas expuestas a 750 y 1.500 ppm, y estas se recuperaban total o parcialmente en las cuatro semanas después de cesar la exposición. En las ratas machos a 350 ppm ya se observó una disminución en la ganancia de peso y en la eficiencia de la alimentación. En cuanto al efecto en el comportamiento, en las ratas hembras se redujo la actividad motora a 1.500 ppm. También se recuperaban en las 4 semanas. Los demás parámetros no se vieron afectados y no se observaron patologías en los tejidos del sistema nervioso.

Los resultados muestran un LOEL de 350 ppm para la toxicidad sistémica y un LOEL de 1.500 ppm para neurotoxicidad. El primero se basa en la ganancia de peso corporal ya que se produce una disminución en las ratas macho a 350 ppm. El LOEL de 1.500 ppm se debe a la reducción transitoria

de la actividad motora en las ratas hembras.

El acetato de etilo líquido es ligeramente irritante de la piel, pero el contacto con ella provoca sequedad ya que es un fuerte desengrasante.

RECOMENDACIÓN

El acetato de etilo es un irritante sensorial. Este tipo de irritantes son sustancias que producen efectos locales y reversibles en ojos, nariz y garganta mediante su interacción con las terminaciones nerviosas del nervio trigémino, produciendo sensación de quemazón en la cavidad nasal, picor, hormigueo, enrojecimiento y lagrimeo en los ojos (Arts, 2006). La exposición a estos irritantes del tracto respiratorio superior puede producir una disminución del ritmo respiratorio.

Los trabajadores expuestos a ambientes donde hay irritantes sensoriales presentarán diferentes respuestas, tanto objetivas como subjetivas. Las respuestas objetivas pueden incluir signos clínicos como lagrimeo y rinitis, las subjetivas pueden incluir sensaciones tales como hormigueo y escozor (Meldrum, 2001).

A la hora de establecer un límite de exposición para este efecto crítico de irritación sensorial, la dificultad está en decidir en qué punto de la escala de respuestas relacionadas con la exposición se considera que los efectos son “adversos para la salud”. SCOEL considera los síntomas como molestia en ojos y nariz o dolor de cabeza como “adversos” para la salud y el bienestar, sugiriendo que no debe hacerse distinción entre irritación o “molestia” y efectos somáticos relacionados con la

salud tales como dolor de cabeza (Meldrum, 2001; Arts, 2006).

Por tanto, en base a estos efectos irritantes del tracto respiratorio superior y de los ojos, se recomienda un VLA-ED[®] de 200 ppm.

En estudios con voluntarios parece haber incertidumbre en cuanto a si se produce o no irritación en exposiciones a 400 ppm durante 4 horas indicándose, en alguno de ellos, que hay factores subjetivos. Estas discrepancias pueden ser debidas a diferencias en el concepto de "efectos adversos" tal como se ha explicado anteriormente. Sin embargo, a 200 ppm no se han observado efectos irritantes. Se propone este valor en base, también, al estudio de toxicidad subcrónica de 13 semanas con ratas. Se produjo una disminución en la ganancia de peso corporal en ratas machos, aunque no en las ratas hembras, lo que indica que el efecto

está muy próximo al umbral. A 200 ppm no se esperan efectos neurotóxicos, en el estudio con ratas estos efectos se dieron a 1.500 ppm y en ratones a 2.000 ppm.

Debido a que se trata de una sustancia con efecto claramente irritante sensorial, se recomienda un valor límite de corta duración, VLA-EC[®], de 400 ppm.

No hay datos cuantitativos de absorción dérmica. Sin embargo, hay un dato importante a tener en cuenta en relación con la posibilidad de que haya un aumento en la dosis interna debido a la penetración por vía dérmica, y es el hecho de que la sustancia sea muy volátil, lo que hará que se evapore rápidamente de la piel. Además, la toxicidad sistémica del acetato de etilo es baja. Por tanto, no parece necesaria la nota "vía dérmica"

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

Arts JH, de Heer C, Woutersen RA. (2006) Local effects in the respiratory tract: relevance of subjectively measured irritation for setting occupational exposure limits. *Int Arch Occup Environ Health*. 79(4): 283-98.

Bowen, S.E., Balster, R.L. (1997). A comparison of the acute behavioral effects of inhaled amyl, ethyl, and butyl acetate in mice. *Fundam Appl Toxicol*, 35, 189-196.

Christoph, G.R., Hansen, J.F., Leung, H.W. (2003). Subchronic inhalation neurotoxicity studies of ethyl acetate in rats. *Neurotoxicology*, 24, 861-874.

HSE. Control of Substances Hazardous to Health Regulations 1999. Proposal for Maximum Exposure Limits, and Occupational Exposure Standards. Consultative document of HSE. August 2000.

Kleinbeck, S., Juran, SA., Kiesswetter E., Schöper M., Blaszkewicz, M., Brüning, T., van Thriel, C. (2008) Evaluation of ethyl acetate on three dimensions: investigation of behavioural, physiological and psychological indicators of adverse chemosensory effects. *Toxicol Lett* 182: 102-109.

McCallum, D. R., Farrant, J., Kelly, C. J. (1997). Development of a questionnaire technique for assessing the irritant potential of airborne substances: Ethyl acetate study and final report. Health and Safety Laboratory, Health and Safety Executive, U.K.

Meldrum, M. (2001) Setting Occupational Exposure Limits for Sensory Irritants: The Approach in the European Union. *Am Ind Hyg Assoc* 62 (6): 730-732.

NEG and DEC Basis for an Occupational Health Standard: Ethyl Acetate. Vesa Riihimäki. *Arbete och Hälsa* 1990:35.

Nelson, K. W., Ege, J. F., Ross, M., Woodman, L. E. and Silverman, L. (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapours. *J. Indust. Hyg.* 25, 282.

Seeber, A., Kiesswetter, E., Vangala, R. R., Blaszkewicz, M., Golka, K. (1992). Combined exposure to organic solvents: An experimental approach using acetone and ethyl acetate. *Applied Psychology: An International Review* 41: 281-292.

Seeber A, Kiesswetter E, Giller D, Golka K, Vangala RR, Bolt HM (1992a) Akute Wirkungen von Aceton und Ethylacetat: Vergleich der Expositionsdauer von 4 gegenüber 8 Stunden. *Verh Dtsch Ges Arbeitsmed* 31: 145-148.

Seeber, A., Blaszkewicz, M., Golka, K., Kiesswetter, E. (1997) Solvent exposure and ratings of well-being: Dose-effect relationships and consistency of data. *Environ. Res.* 73: 81-91.

SCOEL/SUM/1 November 2008. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for ethyl acetate.