

DIETANOLAMINA

VLA

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

DLEP 134

2020

VLA-ED®: 0,2 ppm (1 mg/m³)

VLA-EC®: -

Notación: Vía dérmica

Sinónimos: DEA, N, N-Dietanolamina, 2,2'-dihidroxi-dietilamina, 2,2-iminodietanol, diolamina

N° CAS: 111-42-2

N° CE: 203-868-0

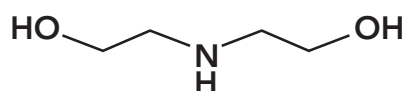
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

La dietanolamina (DEA) es una amina orgánica. Es un líquido incoloro o blanco viscoso y a temperatura ambiente presenta forma de cristales sólidos. Es higroscópico y tiene un olor a pescado muerto.

Peso molecular: 105,14

Fórmula molecular: C₄H₁₁NO₂

Fórmula estructural:



Solubilidad: soluble en agua, acetona, benceno, dietiléter, tetracloruro de carbono, metanol, etanol, n-heptano, insoluble en éter.

Punto de fusión: 28°C

Punto de ebullición:	268,8°C
Presión de vapor:	menos de 0,01 torr a 20°C
Umbral de olor:	0,27 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

Se utiliza como detergente para la emulsión de pinturas, como inhibidor de la corrosión y como agente antimicrobiano en líquidos de metalurgia. La DEA y sus variantes químicos son ingredientes comunes en cosméticos y champús, que se utilizan para crear una textura cremosa y a la vez espumante. Está presente en los fluidos húmedos utilizados en la pavimentación y en los desencofrantes. Algunos pesticidas contienen DEA como agente dispersante. También aparece como componente de productos sanitarios, de limpieza y en las tintas de impresión, diluyentes y otros productos de las artes gráficas.

La DEA se obtiene por reacción del óxido de etileno con amoníaco bajo condiciones de alta temperatura y presión.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Las principales vías de entrada son la inhalatoria y la dérmica.

La dietanolamina se metaboliza como la etanolamina fisiológica, es decir que es O-fosforilada y N-dimetilada. Además, la dietanolamina, así como sus metabolitos fosforilados y metilados, se convierten en análogos a la esfingomielina y al fosfoglicérido no fisiológicos y se incorporan a las membranas celula-

res. Dado que el tiempo de vida media de los fosfolípidos no fisiológicos de la dietanolamina es más largo que el de los fosfolípidos naturales, tras una administración repetida de la dietanolamina se produce su acumulación en las membranas celulares de todo el cuerpo, pero especialmente en el hígado, riñones y bazo, aunque también en el corazón, cerebro y sangre. La acumulación de fosfolípidos no fisiológicos de la dietanolamina afecta a las propiedades fisicoquímicas de la membrana celular. Esto se manifiesta en forma de trastornos funcionales de la membrana celular y en la toxicidad orgánica observada en el hígado, riñones y bazo (Mathews *et al.*, 1995). Así mismo, los efectos en el hemograma, la inhibición del sistema enzimático microsomal, el deterioro de las funciones mitocondriales, la transducción de señales intracelulares y la diferenciación a través de la formación deteriorada de «segundos mensajeros» (Leung *et al.*, 2005) se atribuyen a ello.

Se detectaron también en secciones de hígado humano, absorción, incorporación y acumulación de dietanolamina en los fosfolípidos, en particular fosfatidilcolina (Mathews *et al.*, 1995). Este mecanismo, por tanto, debe considerarse relevante para los seres humanos. Los autores señalan igualmente la similitud de los efectos observados después de

la administración de dietanolamina en estudios realizados con animales y las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Niemann-Pick. En esta enfermedad se produce un deterioro de la degradación de esfingomielinas y su acumulación en la célula por un defecto enzimático en la esfingomielinasa. Esto conduce a cambios en la función celular y deteriora la función del hígado, del bazo, de los pulmones y del sistema nervioso central (Mathews *et al.*, 1995).

Esta sustancia ha sido evaluada en 2012 por el Federal Institute for Occupational Safety and Health de Alemania para la ECHA en el marco del CoRAP (Community rolling action plan) concluyendo que la producción y uso de la DEA conlleva inevitablemente la formación de N-nitrosaminas, cancerígenas.

Toxicocinética y metabolismo

Absorción

En un estudio orientado al uso de productos de consumo cosmético representativos, como champús, tintes para el cabello o lociones corporales, se examinó la penetración de ¹⁴C-dietanolamina (aprox. 0,5 µCi) a través de la piel humana in vivo. Dependiendo de la composición del producto y del tiempo de aplicación se detectaron mayores proporciones en la córnea o en la dermis y epidermis. Después aplicar champú (4,2 o 7,7 µg de dietanolamina/cm², 0,05% de dietanolamina) durante cinco minutos o de una aplicación de tinte para el cabello (aprox. 100 µg de dieta-

nolamina/cm², 0,6% de dietanolamina) durante 30 minutos, entre el 2,5 y el 3,6 % de la misma penetró en la piel; sin embargo, solo se encontró un 0,1 % en el líquido receptor como medida de la disponibilidad sistémica. Después de aplicar dos lociones (3 mg/cm², aprox. 1 µg de dietanolamina/cm², 0,02% de dietanolamina) durante 24 horas, entre el 6 y el 14,8% de dietanolamina penetró en la piel. En el líquido receptor se encontró entre el 0,6 y el 1,2%. Al ampliar el período de seguimiento a 72 horas, se produjo una acumulación en la piel con un contenido del 30% de dietanolamina, permaneciendo igual la penetración en el líquido receptor con un 1% (Kraeling *et al.*, 2004).

Además, otro estudio orientado a la aplicación de formulaciones estándar de productos cosméticos tales como champús, aditivos de baño y tintes para el cabello confirmó la muy baja penetración de la dietanolamina diluida (máx. 0,1%) a través de muestras de piel humana in vitro. Con independencia del tiempo de reacción de entre 10 minutos a 48 horas, penetró entre el 0,02 y el 0,7% de la dosis. Esto corresponde a entre 1 y 48 ng/cm² normalizado en 24 horas (Brain *et al.*, 2005).

Distribución y excreción

Para investigar las posibles diferencias en la toxicocinética después de una aplicación de una dosis alta y baja de dietanolamina, ratas Sprague-Dawley hembra recibieron 10 o 100 mg/kg de peso corporal administrados una vez

por vía intravenosa. 96 horas después de la inyección de la dosis baja o alta, se detectó entre el 69 y el 56% de la radiactividad en los tejidos y la proporción mayor en los cuerpos eviscerados de los animales (28 o 35%), así como en el hígado (21 o 17%) y en los riñones (7 o 5%). En relación con el peso de los órganos, la mayor proporción se encontró en el riñón, con 26 mg de equivalente/g de tejido para la dosis baja, y 199 mg de equivalente/g de tejido para la dosis alta. En el hígado, los valores para la dosis baja y alta fueron de 15 y 136 mg de equivalente/g de tejido, respectivamente. La eliminación se produjo principalmente a través de la orina después de 96 horas y ascendió al 25% y al 36% de la dosis. La eliminación de la dosis más alta fue más rápida. La eliminación bifásica observada tuvo lugar en la primera fase muy rápidamente, con tiempos de vida media de 3,5 y 2,4 horas para ambos grupos de dosis. La segunda fase posterior transcurrió de forma casi constante y proporcional a la dosis. En el plasma y en los eritrocitos, la concentración máxima se detectó después de 5 minutos, con una proporción en eritrocitos dos veces mayor. Después de la eliminación inicial tan rápida de la sangre, con tiempos de vida media de 6 a 35 minutos, en plazos de entre 6 y 96 horas se pudo establecer una acumulación en los eritrocitos, que se interpretó como indicativa de una posible incorporación en los fosfolípidos de la membrana de los eritrocitos. Los tiempos de vida media de la

eliminación de la sangre en la segunda fase se situaron en 169 o 154 horas. La eliminación de la sangre fue de 84 ml/hora y kg de peso corporal para la dosis baja y de 242 ml/hora y kg de peso corporal para la dosis alta (Mendrala et al., 2001).

Estudios en animales

Toxicidad aguda

De los estudios de toxicidad aguda realizados con animales se pueden destacar los siguientes datos toxicológicos:

LD₅₀ (oral, rata): entre 710 y 2.370 mg/kg

LD₅₀ (oral, ratón): entre 3.300 y 4.570 mg/kg

LD₅₀ (oral, conejo): 2.200 mg/kg

LD₅₀ (oral, cobaya): 2.000 mg/kg

LD₅₀ (piel, conejo): entre 12,7 y 13,1 g/kg

La toxicidad aguda de la DEA por vía oral y por la piel es muy baja, como se puede apreciar en los datos de LD50 obtenidos en los estudios con animales.

Estudios de irritación en la piel, realizados en cobayas, han dado como resultado que la DEA no es irritante ni sensibilizante para esta especie (Kharchenko and Ivanova, 1980).

Toxicidad subcrónica

Estudios realizados en ratas revelan un aumento del peso del hígado y de los riñones cuando se exponen, por ejemplo, por vía inhalatoria, a 6 ppm, 6 horas al día, 5 días a la semana, durante 13 semanas. En el mismo estudio se observa una reducción en peso del cuerpo

y algunas muertes en machos (Beyer et al., 1983).

En otro estudio realizado con ratas, cobayas y perros a los que se expuso a una concentración de 0,5 ppm de DEA, 6 h/día, durante 45 días, no se observaron efectos en ninguna de las especies.

En cuanto a la penetración por vía dérmica, se han realizado varios estudios. En uno de ellos, realizado con ratas a las que se les aplicó por vía dérmica, dosis de 125 a 2000 mg/kg, 5 días por semana, durante 2 semanas. A todas las dosis aplicadas se observó hiperqueratosis y un aumento del tamaño del riñón (NTP, 1992). En un estudio realizado con ratones a los que se les aplicó concentraciones de 160 a 2500 mg/kg por vía dérmica, cinco días a la semana durante dos semanas, se produjo acantosis a todos los niveles de exposición. A la concentración de 320 mg/kg se observó un aumento del peso del hígado, (NTP 1992).

Toxicidad crónica

La DEA no es genéticamente activa. En cuanto a la carcinogénesis, algunos estudios en animales muestran un aumento en el cáncer de hígado de los animales expuestos, con respecto al grupo de control.

Numerosos estudios han investigado la exposición a los fluidos de corte y el riesgo de cáncer en trabajadores que, probablemente, estuvieron expuestos a dietanolamina y otros agentes. Se observó un aumento de la incidencia de cáncer entre los trabajadores expuestos a los fluidos de corte que, proba-

blemente, contenían dietanolamina. Sin embargo, estos estudios no pueden distinguir si el efecto carcinógeno es debido solamente a la dietanolamina o a la mezcla compleja (IARC, 2000).

La DFG adoptó el actual valor MAK (1 mg/m³) en 2006 basándose en los efectos irritantes hallados en un estudio subcrónico en el que se administraba DEA a ratas Wistar por vía inhalatoria (3 meses, 5 días/semana, 6 horas/día, aerosol y vapor). Los resultados para el nivel más alto de concentración (8 mg/m³) mostraban patología en la laringe (metaplasia escamosa e inflamación); para la siguiente concentración (3 mg/m³) se halló metaplasia escamosa reversible, sin inflamación, en una minoría de machos; y para la concentración más baja (1,5 mg/m³) no se halló histopatología. Según estos resultados, la concentración más elevada corresponde al LOAEC, y establecen un NOAEC para la concentración intermedia, al suponer los efectos una respuesta adaptativa. Sin embargo la Comisión (DFG) decidió establecer el NOAEC en 1,5 mg/m³ al considerar que los efectos a 3 mg/m³ no eran una respuesta adaptativa sino efectos adversos. Ya que los efectos en el LOAEC eran mínimos, y sólo en algunos machos, se estableció el valor MAK en 1 mg/m³.

Basándose en dos estudios de inhalación de 90 días llevados a cabo en ratas (Wistar), el comité DECOS concluyó que 15 mg/m³ es el NOAEL para los efectos sistémicos y 1,5 mg/m³ el NOAEL para los efectos locales, como

la metaplasia escamosa del epitelio laríngeo observada a 3 mg/m^3 . El NOAEL de $1,5 \text{ mg/m}^3$, para los efectos locales (laríngeo), se tomó como punto de partida para derivar un valor límite basado en efectos para la salud. Se aplicó un factor de corrección de 4 para las diferencias inter e intraespecíficas entre las especies y por eso este comité recomienda un valor límite basado en salud de $0,5 \text{ mg/m}^3$ para la exposición diaria.

RECOMENDACIÓN

La ACGIH considera que un TLV-TWA de 1 mg/m^3 es suficiente para proteger frente a los efectos irritativos y sistémicos que puede producir la exposición a DEA. Este valor se ha establecido basándose en estudios con animales ya que no se dispone de datos en humanos. Aunque algunos estudios (limitados en duración y diseño) han indicado que a concentraciones de 0,5 ppm durante 6 horas/día no se producen cambios en ratas, cobayas o perros (Eastman-Kodak), los mismos investigadores muestran que la exposición a concentraciones de 0,26 ppm, 24 horas/día durante 90 días, pueden producir daños en el hígado en las mismas especies. En otro estudio de inhalación, la exposición a 25 ppm de DEA durante 6 horas/día 10 días, produjo solamente un aumento del tamaño del hígado. Mientras que la exposición a 6 ppm durante 13 semanas produjo cambios en el hígado y la muerte de alguna de las ratas objeto del estudio. Esto sugiere que la exposi-

ción a cantidades más bajas pero en un mayor periodo de tiempo puede producir efectos adversos mayores (Beyer *et al.*, 1983).

Un estudio realizado en ratas a las que se añadió DEA al agua de la bebida durante 49 días no mostró efectos a la dosis de 2 mg/kg , pero a la dosis de 4 mg/kg se produjeron daños en el hígado y en los riñones (Hartung *et al.*, 1970). Si se toma como referencia este valor de 2 mg/kg y se asume un 100% de absorción, sería equivalente a una dosis por vía inhalatoria de 14 mg/m^3 o 3,2 ppm. A partir de estos datos y de los Eastman-Kodak, la ACGIH deduce que un valor TLV-TWA de 1 mg/m^3 sería suficiente para proteger de los efectos adversos de la DEA.

Se recomienda la notación vía dérmica ya que dosis relativamente bajas por esta vía pueden producir efectos sistémicos en animales.

MÉTODOS ANALÍTICOS

El método propuesto por la DFG, completado en 1998, utiliza cromatografía iónica y permite la determinación de dietanolamina en un intervalo de concentraciones de 0,1 a 2 veces el valor límite, siendo este 15 mg/m^3 . (Breuer, D. and Heinrich B.)

Utilizando la misma técnica, NIOSH propone el método 3509, revisado en 1994, aplicable entre 0,2 y 30 mg/m^3 .

En un estudio (Takeuchi, A.) de 2012 de la Japan Industrial Safety and Health Association y la OSHA entre otros,

se propone la determinación de DEA por HPLC tras derivatización, propor-

cionando un rango de trabajo entre 0,0003 y 2 mg/m³.

BIBLIOGRAFÍA

Documento de la ACGIH de 2009 para el establecimiento de los TLV. En este documento se citan 32 referencias bibliográficas.

IAPRL – Mapa de Riesgo Químico en Asturias.

<http://www.iaprl.org/especialidades-preventivas/higiene-industrial/proyecto-mapa-de-riesgo-quimico-en-asturias>

INSST - BASEQUIM 019. Moldeado de prefabricados de hormigón: exposición a desencofrantes.

<http://stp.insht.es:86/stp/basequim/019-moldeado-de-prefabricados-de-hormig%C3%B3n-exposici%C3%B3n-desencofrantes>

ECHA (2014)–Decision on substance evaluation pursuant to article 46(1) of regulation (EC) N° 1907/2006 for 2,2'-iminodiethanol.

2012. Diethanolamin [MAK Value Documentation in German language, 2007]. The MAK Collection for Occupational Health and Safety. 1–22.

BASF (2002 c) Diethanolamine. Subchronic inhalation toxicity study in Wistar rats, liquid aerosol/vapour exposure; study focus on irritation of upper respiratory tract. BASF, Nr. 5110299/99125, 02.04.2002, BASF AG Ludwigshafen, unveröffentlicht.

BGC96 Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (BG Chemie). Diethanolamin - subchronic inhalation toxicity and neurotoxicity study in Wistar rats, 90-day liquid aerosol exposure. Heidelberg, FRG: BG Chemie, 1996; confidential study performed on behalf of BG Chemie within its 'Programme for the Prevention of Health Hazards caused by Industrial Substances'.

NTP (1992 b) Immunotoxicity of diethanolamine in female B6C3F1 mice. Report to National Toxicology Program, Virginia Commonwealth University, Medical College of Virginia, Richmond VA, USA.

NTP (1999b). Toxicology and carcinogenesis studies of diethanolamine (cas no. 111–42–2) in f344/n rats and b6c3f1 mice (dermal studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 478: 1–212. PMID:12571685.

NTP (1999c). NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Oleic Acid Diethanolamine Condensate (CAS No. 93–83–4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Dermal Studies). Natl Toxicol Program Tech Rep Ser, 481: 1–198. PMID:12571682.

Beyer KH, Bergfeld WF, Berndt WO et al. (1983). Final report on safety assessment of triethanolamine, diethanolamine, and monoethanolamine. J Am Coll Toxicol, 2: 183–235. doi:10.3109/10915818309142006.

Brain KR, Walters KA, Green DM, Brain S, Loretz LJ, Sharma RK, Dressler WE (2005) Percutaneous penetration of diethanolamine through human skin in vitro: application from cosmetic vehicles. *Food Chem Toxicol* 43: 681 – 690.

Breuer, D. and Heinrich, B. 2021. Alkanolamines (2-aminoethanol, diethanolamine, triethanolamine) Air monitoring Methods, 2003. The MAK collection for Occupational Health and Safety. 29-45.

Eastman-Kodak Co. TSCA submission. Fiche 51674 (undated).

Gamer AO, Leibold E, Kaufmann W, et al. Diethanolamine - subchronic inhalation toxicity study in Wistar rats, liquid aerosol/vapor exposure. Study focus on irritation of upper respiratory tract.

Ludwigshafen/Rhein, FRG: BASF Aktiengesellschaft, experimental Toxicology and Ecology, 2002; proj no 51/0299/99125.

Kraeling MEK, Yourick JJ, Bronaugh RL (2004) In vitro skin penetration of

diethanolamine. *Food Chem Toxicol* 42: 1553 – 1561.

Leung HW, Kamendulis LM, Stott WT (2005) Review of the carcinogenic activity of diethanolamine and evidence of choline deficiency as a plausible mode of action. *Regul Toxicol Pharmacol* 43: 260 – 271.

Mathews JM, Garner CE, Matthews HB (1995) Metabolism, bioaccumulation, and incorporation of diethanolamine into phospholipids. *Chem Res Toxicol* 8: 625 – 633.

Mendrala AL, Waechter JM, Bormett GA, Bartels MJ, Stott WT (2001) The pharmacokinetics of diethanolamine in Sprague-Dawley rats following intravenous administration. *Food Chem Toxicol* 39: 931 – 939.

Sprague-Dawley rats following intravenous administration. *Food Chem Toxicol* 39: 931 – 939

Takeuchi, A. 2012. Determination Method for Mono- and Diethanolamine in Workplace Air by HPLC. *J Occupational Health* 2012;54.