



p-DICLOROBENCENO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA LA ACTUALIZACIÓN DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL p-DICLOROBENCENO

DLEP 115

2018

VLA-ED[®]: 2 ppm (12 mg/m³)

VLA-EC[®]: 10 ppm (60 mg/m³)

Notación: vía dérmica

Sinónimos: 1,4-diclorobenceno, cloruro de p-clorofenil

Nº CAS: 106-46-7

Nº CE : 203-400-5

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

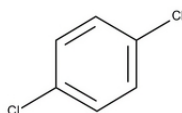
El p-diclorobenceno es un sólido cristalino, en forma de copos o granos, de color blanco con un penetrante olor alcanforado.

Factor de conversión: 1 ppm = 6,1 mg/m³
(20 °C y 101,3 kPa)

Peso molecular: 147,1

Fórmula molecular: C₆H₄Cl₂

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 60-70 mg/l a 20° C

Punto de fusión: 52,8-53,5 °C

Punto de ebullición: 174 °C

Peso específico: 1,25-1,46 g/cm³ a 20 °C

Presión de vapor: 160-170 Pa a 20 °C

USOS MÁS FRECUENTES

El p-diclorobenceno se utiliza como insecticida, repelente para polillas y fumigante contra el moho. Además, se emplea como ingrediente para productos farmacéuticos, como intermedio en la producción de sulfuro de polipropileno y en la producción de ambientadores de aire y desodorante para aseos o contenedores de basura. También se utiliza en la elaboración de tintes. De forma minoritaria, se usa como elemento auxiliar en la producción de muelas de amolar.

Aunque el p-diclorobenceno se ha detectado en agua y alimentos, la exposición es menor que en el aire. Las concentraciones en interior pueden ser de 1 a 3 órdenes de magnitud más elevadas que las de exterior, que están por debajo de $25,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ en áreas urbanas y en las inmediaciones de lugares con residuos peligrosos. La contaminación interior por p-diclorobenceno tiene como origen el uso de ambientadores o repelentes contra polillas.

La vía principal de exposición profesional al p-diclorobenceno es la inhalatoria.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

La absorción de p-diclorobenceno se produce principalmente a través del tracto respiratorio seguido de la ingesta. Las mayores concentraciones se han encontrado en el tejido adiposo (Greim, 2003).

Sin considerar la vía de exposición, se ha detectado que la distribución de p-diclorobenceno es similar en tejidos

grasos, riñón, hígado, pulmones, gónadas y tejido muscular (EU, 2004).

La eliminación es predominantemente por la orina y las heces (NICNAS, 2000).

Yoshida *et al.* (2002) mostraron una fuerte asociación entre el 2,5-diclorofenol urinario, principal metabolito del p-diclorobenceno, y el p-diclorobenceno en aire a partir de un estudio en orina de 119 adultos que vivían en Osaka.

No hay información de la absorción por vía dérmica. El resultado de modelos de cálculo (Fiserova-Bergerova *et al.*, 1990; Guy y Potts, 1993), para exposiciones de una hora en las manos y en los antebrazos (2000 cm^2) a una solución acuosa saturada de p-diclorobenceno fue de 318 mg y 8 mg, respectivamente (Greim, 2003).

Irritación y corrosividad

Estudios en humanos

En EU (2004) se concluyó que el p-diclorobenceno es un irritante débil de la piel (sensación de quemazón sin agrietarse) ante exposiciones repetidas. También se llegó a la conclusión de que se habían encontrado síntomas de irritación ocular a concentraciones superiores a 50 ppm.

Hay pocos informes disponibles sobre los efectos en el tracto respiratorio en humanos; Hollingsworth *et al.* (1956) observaron que trabajadores expuestos a concentraciones de 50 a 80 ppm ($306\text{-}490 \text{ mg}/\text{m}^3$) experimentaron irritación en nariz y en ojos, con efectos más severos en el tracto respiratorio a partir de 160 ppm ($979 \text{ mg}/\text{m}^3$). Se detectó cierto grado de aclimatación tras exposiciones repetidas.

Elliott *et al.* (2006) hallaron que, después de ajustes por fumar, la concentración de p-diclorobenceno en sangre estaba asociada con la reducción de la capacidad pulmonar en participantes de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES) (1988-1994).

Estudios en animales

Estudios realizados en conejos indican que p-diclorobenceno es ligeramente irritante para la piel y los ojos (EU, 2004).

El efecto como irritante sensorial se estudió mediante la determinación de RD₅₀ y de la disminución de la frecuencia respiratoria. Se registró una disminución fuerte de la frecuencia respiratoria en ratas y ratones a las 6 horas de exposición vía inhalatoria a 500 ppm (EU, 2004).

Toxicidad aguda

Estudios en animales

La LC₅₀ en ratas por inhalación durante 4 horas es mayor que 5.070 mg/m³ (845 ppm), con signos de irritación pulmonar (incremento del ritmo respiratorio hasta 4 horas después del fin de la exposición), piloerección y pérdidas de peso reversibles (EU, 2004).

Los valores obtenidos de LD₅₀ oral en ratas y ratones y la LD₅₀ dérmica en ratas son superiores a 2.000 mg/kg (EU, 2004).

Estudios en humanos

Un número limitado de estudios de casos con intoxicación indican que la dosis mínima que conduce a efectos

agudos es mayor que 300 mg/kg (EU, 2004).

Toxicidad crónica

Estudios en animales

El efecto crítico del p-diclorobenceno es la toxicidad en el hígado y en el riñón. En estudios limitados, en ratas, ratones, cobayas y conejos, 7 horas al día durante unos 6 meses, no se observaron efectos a una exposición de 95 ppm (580 mg/m³), (Hollingsworth *et al.*, 1956).

En ratas, el NOAEC fue de 75 ppm para trastornos en el riñón (EU, 2004); sin embargo, se observaron cambios eosinofílicos en el epitelio olfativo de ratas hembras a 75 ppm. ATSDR (2006) concluyó que los cambios en el epitelio olfativo nasal en ratas hembra son los efectos más sensibles y de ahí se derivó un NOAEC de 20 ppm y un LOAEC de 75 ppm.

En los ratones se encontró que el hígado es el principal órgano diana. A 300 ppm, se observó aumento de peso del hígado e hipertrofia hepatocítica centrilobular, siendo considerablemente más pronunciada en machos que en hembras. Los machos expuestos a 20 ppm o más mostraron mineralización en los testículos. Además, se incrementaron parámetros específicos del hígado. En ratones, el NOAEC para efectos no carcinogénicos fue de 75 ppm por trastornos en el hígado (EU, 2004).

Genotoxicidad

Estudios en humanos

Tres voluntarios sanos se expusieron a 2,4-2,8 ppm de vapor de p-diclorobenceno durante una hora, no se

hallaron diferencias en los perfiles de aductos de ADN en las muestras de sangre tomadas antes de la exposición, al final de la misma y una hora después de su finalización (EU, 2004).

Datos *in vitro* e *in vivo*

El p-diclorobenceno ha sido investigado en un gran número de test *in vitro* e *in vivo*, y los resultados no proporcionaron evidencias consistentes de genotoxicidad (EU, 2004).

La gran mayoría de los ensayos fueron negativos. Se informó sobre resultados positivos *in vitro*; sin embargo, estos resultados no eran reproducibles porque algunos de los sistemas del test estaban poco validados y podía haber falsos positivos debido a la citotoxicidad (US EPA, 2006). Los test estándar *in vivo* fueron principalmente negativos y la mayor parte de las evidencias de genotoxicidad vinieron del ensayo no estándar. En EU (2004) se concluyó que “el peso total de la evidencia de los estudios más fiables indicó que el p-diclorobenceno no tiene potencial genotóxico significativo”.

Por lo tanto, se puede concluir que la genotoxicidad no juega un papel importante en la carcinogenicidad del p-diclorobenceno.

Carcinogenicidad

Estudios en humanos

No se encontraron evidencias de efectos tóxicos en parámetros hematológicos (leucemia) en trabajadores expuestos a lo largo de varios años a 6 y 264 mg/m³ de p-diclorobenceno (Greim, 2003).

Existe un estudio de un trabajador que utilizó durante muchos años una

mezcla de 80 % de 1,2-diclorobenceno, 2 % de 1,3-diclorobenceno y 15 % de p-diclorobenceno y desarrolló una leucemia linfocítica crónica. Otro trabajador desarrolló leucemia mieloblástica aguda (Greim, 2003). También en EU (2004) se informó sobre dos casos de leucemia y se concluyó que no había relación causa-efecto.

NTP (2011) concluyó que los datos disponibles de estudios epidemiológicos eran inadecuados para evaluar la relación entre cáncer en humanos y la exposición específica a p-diclorobenceno. En un estudio de cohortes se informó sobre cinco casos de leucemia asociados con la exposición a diclorobenceno (IARC 1974, 1982, 1999, citados en NTP 2011).

En definitiva, los datos disponibles de estudios epidemiológicos son inadecuados para evaluar el potencial carcinogénico del p-diclorobenceno en humanos.

Estudios en animales

Hay dos estudios disponibles sobre la carcinogenicidad por exposición crónica (104 semanas), uno en ratas y otro en ratones. Estudios de inhalación mostraron carcinoma hepatocelular y hepatoblastoma o sarcoma histiocítico en el hígado de ratones B6C3F1, tanto machos como hembras, a 300 ppm, mientras que no se observaron tumores en ratas F344 expuestas (JISHA 1995, citado en Greim 2003 y EU 2004).

Tras una exposición oral crónica, el p-diclorobenceno ha mostrado claramente ser inductor de adenomas y carcinomas en el hígado de ratones B6C3F1 machos y hembras, con carcinomas hepatocelulares desde 600

mg/kg/día en ambos sexos, así como de adenocarcinomas en células tubulares renales en los riñones de ratas macho F344 desde la dosis más baja de 150 mg/kg/día (NTP 1987, citado en Greim 2003 y EU 2004).

El NOAEL para efectos carcinogénicos en el hígado es de 300 mg/kg al día por vía oral en ratones B6C3F1 y de 75 ppm por vía inhalatoria en ratones F344. No se puede derivar un NOAEL para adenocarcinomas de riñón, el LOAEL es de 150 mg/kg al día por vía oral en ratas 344.

Se determinó que los tumores de riñón en ratas macho fueron producidos a través de un mecanismo no genotóxico específico de especies de ratas macho y no son relevantes para la evaluación del riesgo de cáncer en humanos (NTP 1987, citado en Greim 2003, Lock and Hard 2004, Butterworth *et al.* 2007, EU 2004).

Se ha demostrado claramente el potencial carcinogénico del p-diclorobenceno en el hígado de ratones después de exposición oral e inhalatoria. No se han observado hepatocarcinomas en dos estudios de carcinogenicidad en ratas. Como los test de genotoxicidad del p-diclorobenceno son fundamentalmente negativos, se ha considerado que debe existir un mecanismo umbral. Sin embargo, no está claro el modo de acción por el cual el p-diclorobenceno produce tumores en el hígado y se mezcla con la evidencia de mecanismo no genotóxico. Se ha analizado la hepatotoxicidad y las diferencias en el metabolismo de ratas frente a ratones. Se observó proliferación celular por p-diclorobenceno en el hígado de ratas y ratones (Umemura *et al.*, 1996 y 1998; Eldridge *et al.*, 1992; Butterworth 1992,

citado en EU 2004) y se analizó un umbral para este efecto. Sin embargo, no está clara la relación entre proliferación celular, hepatotoxicidad y tumores en el hígado y el p-diclorobenceno. Existen, además, algunas diferencias entre especies en el metabolismo hepático de la rata, el ratón y el ser humano; sin embargo, estas diferencias no pueden explicar completamente en este momento los tumores de hígado en ratones. En EU (2004) se concluyó finalmente que el mecanismo de inducción de los tumores de hígado en ratones no estaba totalmente esclarecido.

EU (2004) consideró apropiado un umbral aproximado para el efecto carcinogénico en el hígado con NOAEC de 75 ppm por inhalación y 300 mg/kg/día por vía oral.

Sensibilización

Estudios en humanos

Solo se tiene constancia de un caso dudoso de petequia púrpura aguda después del contacto de la piel con p-diclorobenceno (Nalbandian, 1965, citado en EU 2004).

Estudios en animales

En un test Magnusson-Klignam con cobayas el p-diclorobenceno mostró un potencial sensibilizante bastante débil (Bornatowicz, 1995, citado en EU 2004). En un test epicutáneo abierto con cobayas, la sustancia no fue sensibilizante para la piel (Schmidt, 1985, citado en EU 2004).

En dos estudios con conejillos de indias, no se encontraron evidencias de potencial sensibilizante del p-diclorobenceno (Greim, 2003).

RECOMENDACIÓN

En el estudio en perros expuestos por vía oral (Greim, 2003) se observaron efectos marginales a 10 mg/kg/día, lo que equivale a la exposición a una concentración de 11 ppm. Estos efectos en los principales órganos diana a 10 mg/kg por peso corporal incluían: en los machos, un aumento no significativo en trombocitos y focos de inflamación crónica en el pulmón (2/5 animales por grupo de dosis); en hembras, aumento de la actividad alanina aminotransferasa (ALT), hipertrofia hepatocelular (1/5) y vacuolización epitelial del conducto colector del riñón (1/5). Por lo tanto, se utilizan 5 ppm como punto de inicio para recomendar un valor límite de exposición diaria. Como este valor deriva de un estudio de exposición a 52 semanas en perros, se aplica un factor de escala alométrico de 1,4 para extrapolar de perros a humanos (5/1,4=3,6). Aplicando el valor

aproximado preferido, se deriva un VLA-ED[®] recomendado de 2 ppm.

Datos limitados en humanos indican una irritación potencial de la piel, ojos y el tracto respiratorio. Se observaron efectos en el epitelio nasal, NOAEC 20 ppm, en estudios en ratas por inhalación a largo plazo. Este efecto se considera como el más sensible. Puesto que el NOAEC para efectos en el epitelio nasal en el estudio de exposiciones inhalatorias de larga duración en ratas es de 20 ppm, se propone un VLA-EC[®] de 10 ppm.

Los cálculos de modelos para el estudio de la absorción dérmica dieron como resultado absorciones de hasta 318 mg/hora de exposición de las manos y los antebrazos (2000 cm²) a una solución acuosa saturada de p-diclorobenceno. Por lo tanto, se recomienda la notación "vía dérmica".

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

Bornatowicz VN, Winker N and Maruna H (1995). Hautsensibilisierung durch 1,4- Dichlorobenzol in guinea pig maximisation test. *Dermatosen* 43(1):16-21, cited in EU 2004.

EU (2004). European Union Risk Assessment Report: 1,4-Dichlorobenzene. 1st Priority list, Vol. 48 EUR 21313 EN, European Commission, Joint Research Centre.

Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990). Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5):617-635.

Giavini E, Broccia ML, Prati M, Vismara C (1986). Teratologic evaluation of pdichlorobenzene in the rat. *Bull Environ Contam Toxicol* 37:164-168.

Greim H (ed) (2003). 1,4-Dichlorobenzene. In: *Occupational Toxicants* 20:33-92. Weinheim: Wiley-VCH.

Hollingsworth RL, Rowe VK, Oyen F, Hoyle HR (1956). Toxicity of paradichlorobenzene. *Arch Ind Health* 14:138-147.

JISHA, Japan Industrial Safety and Health Association (1995). *Toxicology and carcinogenesis studies of p-*

dichlorobenzene in F344/DuCrj rats and Crj:BDF1 mice (two year inhalation studies). Japanese Bioassay Research Center: brief summary report to the Ministry of Labour of Japan.

Nalbandian RM, Pearce JF (1965). Allergic purpura induced by exposure to p-dichlorobenzene. Confirmation by indirect basophil degranulation test. JAMA 194(7):828-829.

NTP - National Toxicology Program (1987). Toxicology and carcinogenesis studies of 1,4-dichlorobenzene (CAS No. 106-46-7) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). Technical Report series No 319, NIH Publication No. 87-2575, Research Triangle Park, NC, cited in Greim 2003.

NTP - National Toxicology Program (2011). Report on carcinogens, Twelfth Edition. 1,4-dichlorobenzene. <http://ntp.niehs.nih.gov/go/roc12>

SCOEL/SUM/65 March 2014.
Recommendation from the Scientific

Committee on Occupational Exposure Limits for 1,4-Dichlorobenzene.

Umemura T, Takada K, Schulz D, Gebhardt R, Kurokawa Y, Williams GM (1998) Cell proliferation in the livers of male mice and rats exposed to the carcinogen p-dichlorobenzene: evidence for thresholds. Drug Chem Toxicol 21:57-66.

Yoshida T, Andoh K, Kosaka H, Kumagai S, Matsunaga I, Akasaka S, Nakamura S, Oda H, Fukuhara M (2002a). Inhalation toxicokinetics of p-dichlorobenzene and daily absorption and internal accumulation in chronic low-level exposure to humans. Arch Toxicol 76(5-6):306-315.

Yoshida T, Andoh K, Fukuhara M (2002). Urinary 2,5-dichlorophenol as biological index for p-dichlorobenzene exposure in the general population. Arch Environ Contam Toxicol 43(4):481-485.