

COLORURO DE METILENO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CLORURO DE METILENO

DLEP 117

2018

VLA-ED[®]: 50 ppm (177 mg/m³)

VLA-EC[®]: 100 ppm (353 mg/m³)

Notación: vía dérmica

Sinónimos: dicloruro de metano, diclorometano

Nº CAS: 200-838-9

Nº CE: 75-09-2

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El cloruro de metileno o diclorometano (DCM) es un líquido claro, incoloro, altamente volátil, no inflamable, con un olor penetrante como a éter.

Factor de conversión: 1 ppm= 3,53 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa)

Peso molecular: 84,96

Fórmula molecular: CH₂Cl₂

Punto de fusión: -95 °C

Punto de ebullición: 40 °C

Presión de vapor: 58,4 kPa a 25 °C

Densidad: 1,33 g/cm³ a 20 °C

Punto de autoinflamación: 605 °C a 101,3 kPa

Coefficiente de reparto n-octanol/agua: 1,25-1,34 a 20°C

Umbral olfativo: 740 mg/m³

El vapor del cloruro de metileno puro es más denso que el aire. El cloruro de metileno puro y seco es relativamente estable, pero en presencia de agua y luz se descompone lentamente para producir pequeñas cantidades de cloruro de hidrógeno.

El diclorometano comercial está disponible en diversos grados en función de su uso. Normalmente contienen entre 0,005% y 0,02 % de un estabilizante (como metanol, etanol, amileno, ciclohexano, compuestos fenólicos o butilamina terciaria) para prevenir su acidificación y corrosión (SCOEL, 2009).

USOS MÁS FRECUENTES

Esta sustancia se fabrica y/o importa en la UE en cantidades de 10.000 a 1.000.000 de toneladas/año y tiene establecidas restricciones a la fabricación, la comercialización y el uso (Anexo XVII del REACH) (ECHA, 2017).

Los principales usos del cloruro de metileno son como decapante de pintura y barniz, como disolvente de proceso, en aerosoles, en la industria electrónica (como decapante fotorresistente en la producción de placas de circuitos impresos) y en la limpieza de metales (desengrase de vapor).

Es el disolvente más utilizado en el decapado de pinturas, donde es un disolvente de acción rápida tanto para formulaciones de lavado como de raspado.

En los procesos de la industria alimentaria y farmacéutica se utiliza como medio de extracción, ya que ofrece

alta solvencia y pureza y se destila fácilmente desde el producto final. También se utiliza como disolvente de proceso para la producción de policarbonato, ésteres de celulosa, triacetato y éster de triacetato, en formulaciones adhesivas, procesamiento de plástico y refrigerante, y como agente de soplado secundario en espumas de poliuretano (SCOEL, 2009).

El diclorometano se utiliza en productos de lavado y limpieza, productos de revestimiento, adhesivos y selladores, biocidas (por ejemplo, desinfectantes y productos para el control de plagas), productos fitosanitarios y cosméticos y productos para el cuidado personal. (ECHA, 2017).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

Absorción-Inhalación

La principal ruta de exposición a cloruro de metileno en humanos es la inhalatoria. La absorción es rápida. A niveles bajos de exposición, las concentraciones en sangre aumentan linealmente con el nivel de exposición, mientras que a altas concentraciones tiene lugar una saturación. Personas expuestas durante 7,5 h a concentraciones de DCM de 175-700 mg/m³ en una única exposición, absorbieron un 70%-75% del DCM inhalado. Como sucede con otros vapores orgánicos lipofílicos, la cantidad de DCM absorbido aumenta con el tiempo de exposición y con la actividad física como resultado de un aumento del

ritmo cardiaco y de la ventilación. La absorción también aumenta con la obesidad, puesto que el DCM se disuelve más en grasa que en medio acuoso (IPCS, 1996; WHO, 2000).

Absorción - Ingestión

No hay datos disponibles de la absorción oral del DCM en humanos. Un tratamiento en ratones y ratas con cloruro de metileno en agua o aceite de maíz puso en evidencia que el DCM se absorbe fácilmente a través del tracto gastrointestinal (IPCS, 1996; WHO, 2000).

Absorción - Vía dérmica

La absorción a través de la piel se demostró en un estudio en el que un voluntario sumergió su dedo pulgar en cloruro de metileno durante 30 minutos en condiciones en las que se excluía la exposición simultánea por inhalación. La concentración determinada en aire alveolar después de la exposición fue de 3,1 ml/m³, y 2 horas después de la exposición fue de 0,69 ml/m³. El diclorometano se absorbe más rápido que, por ejemplo, el metilcloroformo, el tricloroetileno, el percloroetileno o el tetraclorometano. También se elimina más rápidamente en el aire exhalado. Subjetivamente, 2 minutos después de introducir el dedo pulgar en DCM, se observó una sensación de quemazón profunda y, después de 10 minutos, frialdad acompañada de entumecimiento. Se encontró un ligero eritema en la piel que cesó en 1 hora (DFG, 2016).

En tres estudios de penetración del cloruro de metileno puro a través de la piel, llevados a cabo sobre piel humana o de ratas “*in vitro*” o sobre piel de ratón “*in vivo*”, se obtuvieron resultados similares, con flujos transdermales que variaban de 2,7 a 6,6 mg/cm²/h (SCOEL, 2009).

Un hombre de 40 años cayó en una máquina en la que se limpiaba papel de aluminio con diclorometano en un proceso en continuo. Se le encontró muerto varias horas después. La víctima no había caído directamente sobre el diclorometano líquido, sino que estaba expuesto, únicamente, a altas concentraciones de DCM vapor. Se encontraron concentraciones de DCM extremadamente elevadas en sus fluidos corporales y órganos (en sangre 1.660 mg/l, en orina 247 mg/l, en el cerebro 87 mg/kg, en el miocardio 199 mg/kg y en tejido pulmonar 103 mg/kg), que eran de 3 a 7 veces mayores que otros casos de intoxicación fatal por diclorometano. Para explicar la situación se llevó a cabo un estudio en ratas Wistar, reproduciendo el escenario, que concluyó que el DCM se absorbió por la piel *post mortem* (DFG, 2016).

Distribución

Hay evidencias de acumulación del DCM en la grasa corporal humana. Sin embargo, parece que llega a un estado estacionario y se elimina rápidamente. En estudios en animales con DCM marcado con ¹⁴C, se encontró una rápida reducción de la concentración en tejido adiposo; los órganos que mostraron una mayor radiactividad, 48 horas después de una única dosis oral o después de 6

horas de exposición por inhalación, fueron el hígado, los riñones y los pulmones. Los coeficientes de partición hígado/sangre y músculo/sangre para el DCM están próximos a 1, mientras que el coeficiente grasa/sangre es aproximadamente 10. El diclorometano atraviesa la barrera placentaria en ratas y en humanos, también puede encontrarse en la leche materna de mujeres expuestas (WHO, 2000).

Metabolismo y eliminación

Se han identificado dos vías para la biotransformación del DCM. La primera es un metabolismo dependiente del citocromo P-450 y la segunda un proceso dependiente de la glutatión-S-transferasa (GST). La vía metabólica oxidativa, dependiente del citocromo P-450, produce monóxido de carbono y dióxido de carbono, por la vía de un metabolito intermedio inestable, el cloruro de formilo. La vía de la glutatión da lugar a dióxido de carbono después de la formación de un posible conjugado de glutatión y formaldehído. No se han aislado o caracterizado ni el cloruro de formilo ni el posible conjugado, pero su formación es consistente con los productos formados y las enzimas y cofactores requeridos. Experimentos *in vitro* con células humanas muestran que la formación de formaldehído a partir de cloruro de metileno está influenciada por el polimorfismo de la glutatión-S-transferasa theta (GSTT1), y que esto puede influenciar la susceptibilidad de los individuos a efectos adversos por exposición a cloruro de metileno. Esta segunda vía metabólica tiene una importancia menor en humanos. Las rutas metabólicas del cloruro de

metileno son relevantes para la discusión del modo de acción de la inducción de tumores entre especies (WHO, 2000; SCOEL, 2009).

La ruta metabólica oxidativa (mediada por P-450) tiene gran afinidad pero baja capacidad por el DCM, mientras que la vía glutatión-dependiente tiene baja afinidad pero alta capacidad. La ruta metabólica oxidativa se satura *in vivo* en exposiciones a concentraciones relativamente bajas, sobre 1.750 mg/m³, en todas las especies, incluso en humanos. Estudios en ratones, señalan que no hay correlación entre el metabolismo oxidativo y la incidencia del cáncer en estudios vía oral y por inhalación. Se deduce que el paso metabólico vía glutatión probablemente representa el paso crítico para la actividad carcinogénica (WHO, 2000).

La figura 1 (SCOEL, 2009) muestra los dos pasos relevantes en la formación de monóxido de carbono y de formaldehído según las dos vías metabólicas.

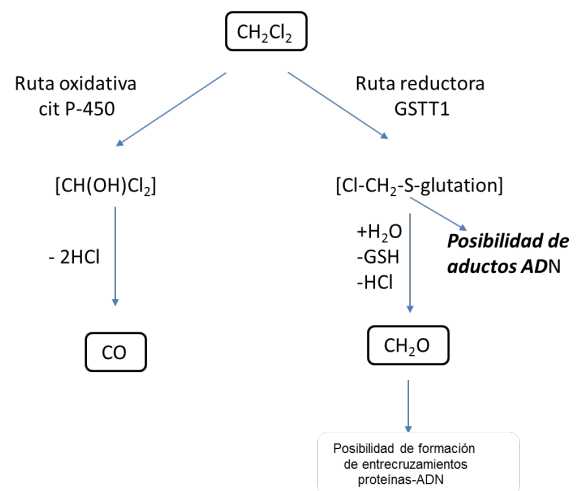


Figura 1. Pasos para la formación de monóxido de carbono y formaldehído.

La ruta metabólica principal es, por tanto, la oxidación mediada por el citocromo P-450 para formar monóxido de carbono y dióxido de carbono que se exhalan en gran parte. Parte del monóxido de carbono se une a la hemoglobina en la sangre.

Toxicidad aguda

Estudios en humanos

Se han referido numerosos accidentes que implican al cloruro de metileno. (IPCS, 1996). Altos niveles de exposición a cloruro de metileno pueden dar lugar a pérdida de la conciencia y, en algunos casos, a la muerte. Otros efectos incluyen irritación de los ojos y del tracto respiratorio, edema pulmonar y efectos agudos sobre corazón, hígado y riñones. La formación de carboxihemoglobina (COHb), como resultado del metabolismo del cloruro de metileno, conduce a una disminución de la capacidad de transportar el oxígeno de la sangre y, por tanto, se observan síntomas de falta de oxígeno tales como mareo, dolor de cabeza o pérdida de conciencia.

Estudios con voluntarios han establecido que el principal efecto de una única exposición alta a cloruro de metileno es la neurotoxicidad (IPCS, 1996). Observaron cambios neurocomportamentales (vigilancia perturbada y desempeño de seguimiento combinado deteriorado), después de la exposición a 250 ppm (694 mg/m³) durante 1,5-3 horas. Se han observado también efectos en la función visual después de 95 minutos de exposición a 290 ppm (1040 mg/m³). Después de 1 hora de exposición a 672 ppm

(2.400 mg/m³) se han descrito ligeros dolores de cabeza y función visual alterada.

Tras la ingestión oral de diclorometano, los efectos más comunes fueron: depresión del sistema nervioso central, taquipnea y lesiones gastrointestinales corrosivas. En los casos más severos de envenenamiento hubo fallo renal, fallo hepático y pancreatitis aguda.

Estudios en animales

La toxicidad aguda del cloruro de metileno por vía respiratoria y por vía oral es baja. La CL₅₀-6h por inhalación está comprendida en todas las especies entre 40.200 y 55.870 mg/m³. Se han registrado DL₅₀ orales de 1.410-3.000 mg/kg peso corporal. Los efectos agudos de la administración de cloruro de metileno por diversas vías de exposición se manifiestan fundamentalmente en el sistema nervioso central (SNC) y en el hígado, y se producen a dosis altas. Se han observado trastornos del SNC a concentraciones de 14.100 mg/m³ o más, con ligeras variaciones del electroencefalograma (EEG) a 1.770 mg/m³. A concentraciones de 17.700 mg/m³ o más se observaron leves cambios histológicos en el hígado. Ocasionalmente, se vieron afectados otros órganos, tales como el riñón o el sistema respiratorio. En el ratón, los efectos sobre los pulmones se limitaron a las células de Clara después de una exposición a 7.100 mg/m³. Se ha notificado la aparición de sensibilización cardiaca a la arritmia inducida por adrenalina. Se han

observado efectos cardiovasculares, si bien de manera irregular.

Irritación

No se han referido casos de irritación respiratoria debida al cloruro de metileno ni en humanos ni en animales (SCOEL, 2009).

El cloruro de metileno es moderadamente irritante para la piel y los ojos de animales experimentales (IPCS, 1996).

Sensibilización

No hay datos disponibles. La ausencia de casos sugiere que es improbable que el cloruro de metileno cause sensibilización respiratoria o dérmica en humanos (DFG, 2016).

Toxicidad en dosis repetidas

Estudios en humanos

El diclorometano se metaboliza a monóxido de carbono por la vía oxidativa del metabolismo. Diversos estudios mostraron que tras una exposición diaria a 100 ppm, el nivel de COHb en sangre permanece por debajo del 5% que fue evaluado como crítico para el CO.

En voluntarios expuestos a 150 ppm (530 mg/m³), 7,5 horas al día durante 5 días, se encontraron niveles pico de carboxihemoglobina (COHb) de 5,3%. Una exposición a 100 ppm produjo niveles pico de COHb de 3,4 %. Los niveles de COHb volvieron a valores normales a las 24 horas de la exposición a 200 ppm durante 7,5 horas. En trabajadores no fumadores, los niveles

de COHb en sangre después de una exposición a cloruro de metileno son dosis y tiempo dependientes para el mismo día de exposición, pero independientes de exposiciones en días previos. Los niveles de COHb en trabajadores fumadores expuestos son mayores que en no fumadores y no son dosis-dependientes (SCOEL, 2009).

En un estudio para clarificar la cuestión sobre si pudieran aparecer efectos aditivos como resultado de una exposición diaria a niveles de diclorometano de hasta 100 ppm, se observó que no había un incremento de los niveles de COHb en el tiempo para concentraciones de DCM de 30-40 ppm. Si las concentraciones se mantenían por debajo de 50 ppm, los niveles de COHb no superaban el valor de 3,3% para no-fumadores y 5,78% para fumadores (DFG, 2016).

Otros estudios también revelaron que la exposición a concentraciones de diclorometano de 200 ppm durante 4 horas, produce niveles de COHb más elevados que exposiciones de 8 horas a 100 ppm (DFG, 2016).

Los mecanismos neurobiológicos de los efectos del diclorometano más allá del efecto indirecto de la COHb no han sido adecuadamente investigados. Por analogía con otros disolventes clorados, es plausible, sin embargo, que la neurotransmisión por vía de los canales iónicos y que los receptores de varios neurotransmisores se vean extremadamente afectados por el diclorometano. A 200 ppm se encuentran todavía efectos neurotóxicos. EL LOAEC de neurotoxicidad aguda para 4 horas de exposición, es, por tanto, de 200 ppm.

Después de una exposición de 200 ppm durante 4 horas, la concentración en sangre fue de 1,5 mg/l (DFG, 2016).

Después de 1,5 horas de exposición a una concentración de 200 ppm, no se esperan efectos adversos. Después de este tiempo, la concentración de diclorometano en sangre es de 0,85 mg/l lo que significa que para los efectos tóxicos sobre el comportamiento esta concentración es un NOAEC (DFG, 2016).

Estudios en animales

La exposición prolongada a concentraciones elevadas de cloruro de metileno (>17.700 mg/m³) causó efectos reversibles sobre el SNC, ligera irritación ocular y mortalidad en varias especies de laboratorio. Se observó una reducción del peso corporal en ratas a 3.500 mg/m³, y en ratones a partir de 17.700 mg/m³. El hígado en perros expuestos continuamente a 3.500 mg/m³ por espacio de hasta 100 días se vio ligeramente afectado. Se observaron asimismo efectos en el hígado tras la exposición intermitente a 3.500 mg/m³ en la rata, y a 14.100 mg/m³ en el ratón.

Otros órganos diana son los pulmones y los riñones.

No se hallaron indicios de daño neurológico irreversible en ratas expuestas por inhalación a concentraciones de hasta 7.100 mg/m³ durante 13 semanas.

La administración oral de cloruro de metileno a ratas causó efectos hepáticos a partir de 200 mg/kg al día.

Mutagenicidad

El cloruro de metileno es sistemáticamente mutagénico en microorganismos. En mamíferos se observan respuestas más débiles y menos constantes. El cloruro de metileno induce el intercambio de cromátidas hermanas, roturas cromosómicas y pérdidas de cromosomas en células humanas *in vitro*. Los resultados *in vitro* en células de roedor no fueron concluyentes o fueron negativos. El cloruro de metileno induce roturas de cadena sencilla de ADN en cultivos de células de mamíferos, pero los estudios sobre inducciones de mutaciones genéticas no fueron concluyentes (SCOEL, 2009).

Carcinogenicidad

Estudios en humanos

Los estudios sobre la carcinogenicidad del diclorometano en humanos se han revisado recientemente por la IARC (IARC, 2016). En esta nueva revisión se concluye que existe una “evidencia limitada” en humanos sobre la carcinogenicidad del diclorometano.

En dos estudios de cohorte llevados a cabo en EE UU sobre trabajadores expuestos a diclorometano (también a acetona y metanol, pero no a 1,2-dicloropropano), muestran hallazgos sobre cánceres de hígado y de tracto biliar, basados en muestras pequeñas. Uno de los estudios muestra una asociación positiva para el cáncer de hígado y tracto biliar, mientras que el otro estudio no. Sólo uno de los estudios presenta un ratio de mortalidad

estandarizado separadamente para el cáncer de tracto biliar. El cáncer de tracto biliar constituye tres de los cuatro casos de cánceres de hígado en el estudio con asociación positiva, y ambos de los casos de hígado en el otro. Dado que el cáncer de tracto biliar representa normalmente una pequeña proporción de los cánceres combinados de hígado y tracto biliar, estas proporciones son muy altas. En una serie de casos de cánceres de tracto biliar (histológicamente identificado como colangiocarcinoma) entre trabajadores de imprentas de Japón, la mayoría de los casos estaban expuestos a diclorometano, y todos, excepto uno de ellos, también a 1,2-dicloropropano. El alto riesgo de este tipo de cáncer raro en un estudio de cohorte entre trabajadores sin exposición a otros factores de riesgo es consistente con una asociación causal, pero el número de casos expuestos era pequeño y los trabajadores de imprenta podían tener otras exposiciones potenciales, sobre todo a 1,2-dicloropropano (IARC, 2016).

Dos estudios de cohorte y 3 estudios casos-control en diferentes países evaluaron la asociación con el linfoma no-Hodgkin (NHL), y todos, excepto un estudio de cohorte, informaron de un aumento del riesgo entre trabajadores expuestos a diclorometano. Aunque la asociación positiva para el NHL era consistente entre los distintos estudios usando diferentes diseños y en varios países, la mayoría de los sujetos estaban expuestos a varios disolventes (algunos de ellos previamente se habían asociado con NHL) y la estimación del riesgo estaba basada en pocos sujetos.

Se evaluaron varios estudios que proponían otros tipos de cáncer, pero los datos se estimaron inadecuados (IARC, 2016).

La IARC establece que hay “evidencia limitada” en humanos para la carcinogenicidad del diclorometano. Se observan asociaciones positivas entre la exposición a diclorometano y el cáncer de tracto biliar y el linfoma de no-Hodgkin.

Estudios en animales

Los estudios sobre la carcinogenicidad del diclorometano en animales revisados mantienen que existe una “evidencia suficiente” sobre la carcinogenicidad del diclorometano en animales.

Se evaluaron seis estudios de carcinogenicidad en ratones (dos por administración oral, tres por inhalación y uno por inyección intraperitoneal). El diclorometano incrementó la incidencia de carcinoma hepatocelular, adenoma hepatocelular o carcinoma (combinado), carcinoma bronquiolo-alveolar, hemangioma de hígado y de todos los órganos (incluyendo el hígado) (IARC, 2016).

Se evaluaron siete estudios de carcinogenicidad en ratas (dos por administración oral y cinco por inhalación). El diclorometano incrementó la incidencia de fibroma de la subcutis, sarcomas en las glándulas salivares, adenoma de la glándula mamaria o fibroadenoma (combinado). El diclorometano produjo un pequeño incremento (test de tendencia positivo) en adenomas hepatocelulares y carcinomas (combinados).

También evaluaron un estudio de inhalación de diclorometano en hamsters Syria machos y hembras, en el cual se observó un aumento en la incidencia de linfoma maligno en hembras (IARC, 2016).

La nueva clasificación de la IARC para el DCM en el grupo 2A se ha basado en pruebas suficientes en animales de experimentación y pruebas limitadas en estudios en humanos. También se ha considerado la fuerte evidencia de que el metabolismo del diclorometano vía GSTT1 conduce a la formación de metabolitos reactivos, que la actividad de la GSTT1 está fuertemente asociada con la genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*, y que el metabolismo dependiente de la GSTT1 del diclorometano también tiene lugar en humanos.

RECOMENDACIÓN

Los efectos tóxicos específicos del cloruro de metileno en humanos y animales son el resultado del metabolismo oxidativo de la sustancia para formar monóxido de carbono. El LOAEC para los efectos neurotóxicos en exposiciones de 4 horas, se estableció en 200 ppm. Una extrapolación lineal de 200 ppm durante 4 horas, a 100 ppm durante 8 horas, produjo, sin embargo, una sobreestimación de la dosis interna, tanto de la CO-Hb como del diclorometano mismo. Como el nivel en sangre de voluntarios en reposo, después de la exposición a niveles de 100 ppm, estuvo en el rango de 0,85 mg/l y, en las condiciones en el puesto de trabajo la absorción de

diclorometano es mayor, no se pueden excluir con toda seguridad efectos agudos a una concentración de 100 ppm. Una exposición a 50 ppm bajo actividad física (10 m³ de volumen de respiración / 8 horas) da un valor estimado de diclorometano en sangre de 0,51 mg/l.

Se recomienda mantener el VLA-ED[®] de 177 mg/m³ (50 ppm) para proporcionar una adecuada protección frente a los peligros toxicológicos conocidos del cloruro de metileno.

Como para establecer el valor límite se han tenido en cuenta efectos sistémicos y la irritación no es un efecto principal, se propone un factor de corrección de 2 para establecer el VLA-EC[®]. El diclorometano posee una vida media corta de 0,5 horas, esto incrementaría el valor de la concentración de diclorometano en sangre un 33% (de 0,51 mg/l pasaría a 0,68 mg/l). Esta concentración pico de 0,68 mg/l estaría todavía por debajo del NAEC derivado para el diclorometano en sangre de 0,85 mg/l.

Se recomienda establecer un VLA-EC[®] de 100 ppm (353 mg/m³) para proporcionar una adecuada protección frente a los peligros toxicológicos conocidos del cloruro de metileno.

Se recomienda la notación “vía dérmica”.

A los niveles recomendados no se prevén dificultades de medición con los métodos establecidos.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) Threshold Limit Value (TLV) 1992.

DFG. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, 2016, Vol 1, No 3. Dichloromethane.

DFG. The MAK Collection for Occupational Health and Safety (2002). Dichloromethane. Volume 17.

DFG. The MAK Collection for Occupational Health and Safety (1986). Dichloromethane. Volume 4.

DFG. The MAK Collection for Occupational Health and Safety (1981). Dichloromethan.

ECHA (2017). Dichloromethane. European Chemicals Agency.

HSE (1985). Chlorinated Hydrocarbon Solvent Vapours in Air - Laboratory Method Using Pumped Charcoal

Sorption Tubes, Solvent Desorption and Gas Chromatography.

IARC (International Agency for Research on Cancer) (2016) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some Chemical used as Solvents and in Polymer Manufacture VOLUME 110.

INRS (2001). Dichlorométhane.

IPCS (1996) ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA 164 Methylene Chloride (2nd ed).

SCOEL/SUM/130 Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for methylene chloride (dichloromethane) (2009).

US EPA (2011) Toxicological Review of Dichloromethane (Methylene Chloride).

WHO (World Health Organization) (2000) Air Quality Guidelines for Europe – Second Edition. Chapter 5.7. Dichloromethane.