

# ACROLEÍNA

VLA

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

DLEP 121

2018

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 0,02 ppm (0,05 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC<sup>®</sup>:** 0,05 ppm (0,12 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** -

**Sinónimos:** acrilaldehído, aldehído acrílico, 2-propenal

**Nº CAS:** 107-02-8

**Nº CE:** 203-453-4

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

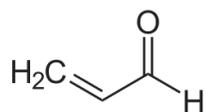
La acroleína es un líquido incoloro con un olor acre.

**Factor de conversión:** 1 ppm = 2,33 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C, 101 kPa)

**Peso molecular:** 56,06

**Fórmula molecular:** C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>O

**Fórmula estructural:**



**Solubilidad:** soluble en alcohol, éter y agua

**Punto de fusión:** -87,7°C

**Punto de ebullición:** 52,7°C

**Presión de vapor:** 28,7 kPa a 20°C

**Densidad:** 0,84 g/cm<sup>3</sup> a 20°C

**Densidad de vapor:** 1,9 veces la del aire  
**Punto de inflamación:** -18°C, copa abierta  
**Límite de explosividad:** inferior a 2,8% y superior a 31%  
**Umbral de olor:** 0,2 - 0,4 ppm

## USOS MÁS FRECUENTES

La acroleína se utiliza en la síntesis de otros productos químicos, tales como derivados del ácido acrílico, glicerol, metionina, glutaraldehído y en productos químicos utilizados en el tratamiento superficial de textiles y papel. Se produce después de la combustión de materiales orgánicos, tales como plásticos, compuestos que contienen glicerol, grasas y aceites de cocina, de madera y de la vegetación, la gasolina y el diésel. Por lo tanto, en puestos de soldadura puede haber exposición a esta sustancia cuando las piezas a soldar estén recubiertas, por ejemplo, de aceites o grasas. La acroleína también está presente en el humo de los cigarrillos. La acroleína se forma por reacción y fotodescomposición de los contaminantes del aire, junto con otros aldehídos como el formaldehído.

Esta sustancia está aprobada como sustancia activa biocida, de conformidad con la Directiva 98/8/CE y el Reglamento (UE) nº 528/2012.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### Toxicocinética

La acroleína se absorbe bien por vía oral e inhalatoria (Egle, 1972). Se demostró la absorción percutánea y la irritación de la piel en conejos, pero no se ha investigado en los seres humanos.

Independientemente de la vía de exposición, la alta reactividad de la acroleína con el glutatión limita la distribución sistémica (ATSDR, 2007). La distribución en el cuerpo se estudió mediante la administración por vía oral a ratas de <sup>14</sup>C-acroleína y fue medida 168 horas después de la exposición. Se observó que la acroleína se distribuye principalmente a hígado, estómago, glándulas suprarrenales y riñones; la radiactividad fue menor pero significativa en sangre, bazo, pulmón y tejido adiposo (Parent *et al.*, 1996).

El metabolismo de la acroleína se ha estudiado *in vitro* e *in vivo* (véase figura 1).

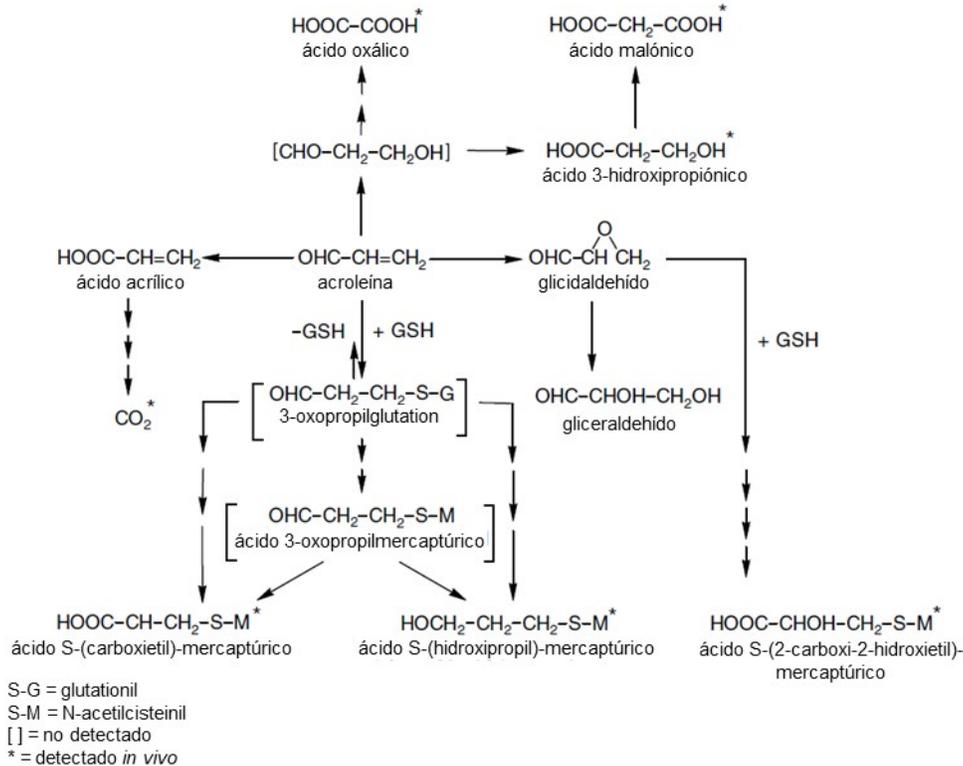


Figura 1. Metabolismo de la acroleína (DFG, 2002).

*In vitro*, la molécula se convierte por las enzimas microsomales en ácido acrílico o en glicidaldehído dependiendo del tejido (oxidación a ácido acrílico en el hígado y a glicidaldehído en los pulmones) (ICPS, 1992).

*In vivo*, la acroleína se conjuga principalmente con glutatión. Los metabolitos conjugados tienen un menor potencial tóxico en comparación con la acroleína (ECHA, 2001). Esta conjugación va seguida de varias etapas que conducen a la formación de ácidos mercaptúricos: ácido S-(3-hidroxipropil) mercaptúrico (HPMA) o ácido S-(2-

carboxietil) mercaptúrico (CEMA) (ICPS, 1992). Existen otras vías minoritarias que llevan a la formación de ácido acrílico o glicidaldehído; *in vivo*, la formación de ácido acrílico no se puede medir directamente debido a la rápida degradación metabólica (Stevens *et al.*, 2008).

Los metabolitos se encuentran principalmente en la orina. La acroleína también puede ser eliminada por la vía respiratoria como dióxido de carbono, o por las heces.

La acroleína es a la vez un producto y un iniciador de la peroxidación lipídica

(Kehrer *et al.* 2000) y un metabolito de la ciclofosfamida, un medicamento de quimioterapia (Hales, 1982).

No existen datos específicos sobre toxicocinética en humanos.

### Modo de acción

La acroleína es un aldehído muy reactivo con los componentes celulares, sobre todo con los grupos tiol del glutatión y de las proteínas, y con las aminas primarias y secundarias; rompe el equilibrio en los grupos tiol de las células diana, desnaturaliza las proteínas e interfiere con la síntesis de ácidos nucleicos. Provoca la reducción del glutatión celular y la inhibición de las enzimas que contienen grupos -SH (tioles) en su sitio activo.

El glicidaldehído, formado *in vitro* por la acción de enzimas microsomales, es un mutágeno y un carcinógeno conocido; aunque no se pudo demostrar *in vivo*.

La co-exposición con glutatión u otro compuesto que contiene grupos -SH protege contra los efectos biológicos de la acroleína y, por el contrario, la reducción de glutatión causada, por ejemplo, por otro xenobiótico, provoca un aumento en la toxicidad de la acroleína (INRS, 2015).

### Toxicidad aguda

La toxicidad aguda de la acroleína es muy alta. Los síntomas derivados de la exposición por inhalación son irritación de las vías respiratorias y del sistema gastrointestinal, así como una depresión del sistema nervioso central.

Por vía oral, se produce un aumento de la mortalidad; las lesiones se observaron en el hígado y en el estómago (Sakata *et al.*, 1989). La acroleína es altamente irritante para todas las membranas mucosas; administrada en estado puro, es corrosiva.

La acroleína es altamente tóxica por inhalación y tóxica por vía oral. Los valores de CL<sub>50</sub> son de 18 a 21 mg/m<sup>3</sup>/4h en ratas y de 151 mg/m<sup>3</sup>/6h en ratones; por vía oral, la DL<sub>50</sub> es de 42 a 46 mg/kg en ratas y de 28 mg/kg en ratones (EU-RAR, 2001). La DL<sub>50</sub> por vía cutánea es de 562 mg/kg en conejos (EU-RAR, 2001). Los datos disponibles sobre toxicidad dérmica no permiten valorar la absorción debido a las propiedades irritantes y corrosivas.

La exposición continua a acroleína (24 h/día) provocó cambios en la ganancia de peso corporal, en la bioquímica del suero y de histopatología bronquial (SCOEL, 2007). Del mismo modo, Cassee *et al.* (1996) informaron de cambios histopatológicos en el epitelio respiratorio nasal en ratas expuestas a 0,25 o 0,67 ppm (0,58 o 1,56 mg/m<sup>3</sup>) de acroleína, 6 h/d durante 3 días (LOAEL 0,58 mg/m<sup>3</sup>). La RD<sub>50</sub> de acroleína (reducción de la frecuencia respiratoria al 50%) fue de 2,4-6,6 mg/m<sup>3</sup> en ratones (ICPS, 1992).

No hay ninguna indicación clara de un efecto sensibilizante en animales o en seres humanos.

En humanos el efecto crítico es la irritación de los ojos y del tracto respiratorio. Los voluntarios expuestos a acroleína en concentraciones que aumentan de 0 a 0,6 ppm durante 35

minutos y a continuación se mantiene constante a 0,6 ppm durante 5 minutos informaron de irritación de los ojos leve a 0,09 ppm (0,20 mg/m<sup>3</sup>) e irritación nasal a 0,15 ppm (0,35 mg/m<sup>3</sup>). Se observó un aumento del parpadeo de los ojos y una disminución de la frecuencia respiratoria a 0,26 y 0,6 ppm, respectivamente. En el mismo estudio, la exposición constante a 0,3 ppm durante 60 minutos provocó una irritación de ojos, nariz y garganta que aumenta con la duración de dicha exposición, permaneciendo constante después de 40 minutos. También se observó una disminución en la frecuencia respiratoria (Weber-Tschopp *et al.*, 1977).

En voluntarios expuestos a acroleína durante 5 min., la puntuación de irritación de los ojos (en una escala de 0 a 2) fue de 0,471 a 0,06 ppm (0,14 mg/m<sup>3</sup>), de 1,2 a 1,3-1,6 ppm y de 1,5 a 2,0-2,3 ppm (Darley *et al.*, 1960). El umbral de olor se define en 0,21 ppm (0,48 mg/m<sup>3</sup>).

### **Toxicidad crónica**

Después de la exposición repetida a acroleína, se observa una reducción en el peso corporal y cambios histopatológicos en la nariz, el tracto respiratorio superior y los pulmones (inflamación, hemorragia, metaplasia, hiperplasia, edema). La gravedad de los efectos respiratorios aumenta con la concentración de acroleína. Por vía oral, el estómago es el principal órgano afectado.

En un estudio con ratas, después de 61 días de exposición continua por inhalación, se identificó un NOAEL de 0,06 ppm (0,15 mg/m<sup>3</sup>) (Gusev *et al.*, 1966). La exposición repetida de ratas 6

horas/día, 5 días/semana durante 13 semanas a 1,4 ppm (3,3 mg/m<sup>3</sup>) provocó una alteración en el aumento de peso (Feron *et al.*, 1978), obteniéndose un NOAEL de 0,9 ppm (1,6 mg/m<sup>3</sup>). En un estudio de 6 semanas con ratas, cobayas, monos y perros, expuestos a 0,7 y 3,7 ppm se observaron efectos en los pulmones, con un NOAEL <1,6 mg/m<sup>3</sup> (Lyon *et al.* 1970). En la mucosa bronquial se apreciaron cambios histológicos menores en ratas Dahl expuestas a 0,4 ppm (0,9 mg/m<sup>3</sup>) de acroleína durante 6 horas/día, 5 días a la semana, de 12 a 13 semanas (Kurtzman *et al.*, 1984).

Roemer *et al.* (1993) examinaron la respuesta proliferativa en el epitelio nasal y traqueal y en las células libres de pulmón de ratas expuestas a 0, 0,2 o 0,6 ppm (0, 0,47 o 1,40 mg/m<sup>3</sup>) de acroleína 6 h/d durante uno o tres días sucesivos. Después de una sola exposición, hubo un aumento en la proliferación en los tres tipos de células (visualizado por medio del marcado con 5-bromodesoxiuridina) tras la exposición a 0,6 ppm (1,40 mg/m<sup>3</sup>) de acroleína, y en la tráquea y el pulmón a 0,2 ppm (0,47 mg/m<sup>3</sup>). La respuesta fue menos marcada después de tres exposiciones repetidas.

En los estudios de exposición oral a largo plazo (Parent *et al.*, 1991,1992) se encontró un NOAEL de 0,05 mg/kg de peso corporal para ratas y perros y 2 mg/kg de peso corporal en ratones.

### **Carcinogenicidad**

Se ha estudiado la carcinogenicidad de la acroleína en roedores mediante la administración en el agua potable

(Lijinsky y Reuber, 1987), inhalación (Feron y Kruysse, 1977), aplicación en la piel (Salaman y Roe, 1956), inyección subcutánea (Steiner *et al.*, 1943) y, más recientemente, mediante sonda nasogástrica (Parent *et al.*, 1992a). Todos los estudios dieron resultados negativos, salvo uno en el que se administraba la acroleína en el agua potable, en el que se apreció un aumento marginal en la incidencia de tumores de la corteza suprarrenal en ratas hembras con la dosis más alta. Se han observado deficiencias en el estudio realizado por Parent *et al.* (1992a), en determinados aspectos experimentales, que impiden la interpretación de los resultados.

No hay datos en humanos sobre el efecto cancerígeno.

El informe de la IARC (IARC, 1995) llega a la conclusión de que no hay una evidencia adecuada sobre la carcinogenicidad en animales de experimentación o en los seres humanos.

### **Mutagenicidad**

Es difícil probar la mutagenicidad de la acroleína debido a que su alta reactividad le impide alcanzar su objetivo y la fuerte citotoxicidad impide la expresión de la mutación.

Ha dado resultados positivos en ensayos *in vitro* de genotoxicidad (IARC, 1995). Sin embargo, en las pruebas *in vivo*, se obtienen principalmente resultados negativos (IARC, 1995).

En el informe EU-RAR (2001) la acroleína se considera mutágeno para

las bacterias y puede inducir mutaciones genéticas e intercambios de cromátidas hermanas, pero no hay aberraciones cromosómicas en células de mamíferos *in vitro*. Estos efectos se limitan a un rango estrecho de dosis debido a la alta toxicidad de acroleína en los sistemas ensayados. La mayor parte de las pruebas *in vivo* son negativas.

### **Toxicidad para la reproducción**

No hubo evidencia de teratogenicidad en ratas expuestas a 0,55 ppm (1,3 mg/m<sup>3</sup>) de acroleína (Bouley *et al.*, 1976). Un estudio en ratas de alimentación forzada de dos generaciones no proporcionó ninguna evidencia de efectos específicos sobre la reproducción (Parent *et al.*, 1992b).

### **Efectos de la exposición combinada a aldehídos**

La exposición a mezclas de aldehídos es frecuente tanto en el entorno laboral como en el medio ambiente. Aparte de la acroleína están el formaldehído, acetaldehído y/o crotonaldehído.

Los estudios *in vitro* y los estudios de inhalación a corto plazo sobre irritación y citotoxicidad nasal no indican que haya mayor peligro por la exposición combinada a aldehídos sobre el mismo órgano diana y con el mismo tipo de efecto (irritación nasal), que el asociado con la exposición a los productos químicos individuales (Cassee *et al.*, 1996a). Se supone que hay una competencia entre los aldehídos por el mismo receptor. Otros experimentos han demostrado un agonismo competitivo

entre formaldehído, acetaldehído y acroleína en la disminución de la frecuencia respiratoria en ratas machos (Kane *et al.*, 1978).

## RECOMENDACIÓN

El principal efecto de la exposición a acroleína es la irritación de los ojos, las mucosas y la piel, tanto en animales como en seres humanos. El estudio de Roemer *et al.* (1993), establece un LOAEL de 0,2 ppm (0,47 mg/m<sup>3</sup>) en base a los daños en la mucosa bronquial de las ratas y se considera que es la mejor base disponible para derivar un valor límite. En ausencia de NOAEL y de datos en humanos de exposición prolongada, se propone un factor de incertidumbre de 10. Por lo tanto, se recomienda un VLA-ED<sup>®</sup> de 0,02 ppm (0,05 mg/m<sup>3</sup>).

Se propone un VLA-EC<sup>®</sup> de 0,05 ppm (0,12 mg/m<sup>3</sup>) para limitar los picos de exposición que pueden dar lugar a irritaciones. Este valor está en línea con el informe EU RAR (2001) de la Unión Europea y se basa en el estudio en voluntarios humanos de Weber-Tschopp *et al.* (1977), del que se obtiene un LOAEL de 0,09 ppm (0,20 mg/m<sup>3</sup>) y en la exposición de corta duración de 5 minutos de voluntarios a vapores de acroleína que provoca irritación de los ojos (NOAEL de 0,06 ppm, 0,14 mg/m<sup>3</sup>) (Darley *et al.*, 1960).

La notación "vía dérmica" no se considera necesaria.

A los niveles recomendados no se prevén dificultades de medición con los métodos establecidos, aunque puede requerir una validación adicional a concentraciones más bajas.

## BIBLIOGRAFÍA

ATSDR (2007) Toxicological Profile for Acrolein.

Bouley, G., Dubreuil, A., Godin, J., Boisset, M. and Boudene, C.L. (1976). Phenomena of adaptation in rats continuously exposed to low concentrations of acrolein. *Ann. Occup. Hyg.* 1.2 27-32.

Cassee, F. R., Groten, J. P. and Feron, V. J. (1996). Changes in the nasal epithelium of rats exposed by inhalation to mixtures of formaldehyde, acetaldehyde and acrolein. *Fund. Appl. Toxicol.* 29 (1996).

Darley E.F., Middleton J.T., Garber M.J. (1960). Plant damage and eye irritation from ozone-hydrocarbon reactions. *J. Agric. Food Chem.* 8, 1960, 483-485.

DFG, Substance Overview for Acrolein. The MAK-Collection for Occupational Health and Safety. 2002. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.

<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb10702e0016/pdf>

ECHA (2001) Acrylaldehyde. European Union Risk Assessment Report. Vol 7.

Egle, J.L. (1972). Retention of inhaled formaldehyde, propionaldehyde and acrolein in the dog. *Arch. Environ. Health* ~ 119-124.

EU-RAR Acrolein. Final Report 2001.

Feron, V. J. and Kruyssen, A. (1977). Effects of exposure to acrolein vapor in hamsters simultaneously treated with benzo[a]pyrene or diethylnitrosamine. *J. Toxicol. Environ. Health* 1, 379-394.

Feron, V.J., Kruyssen, A., Til, H.P. and Immel, H.R. (1978). Repeated exposure to acrolein vapour: Subacute studies in hamsters, rats and rabbits. *Toxicol.* 2, 47-57.

Gusev, M. I., Svechnikova, A. I., Dronov, I. S., Grebenskova, M. D. and Golovina, A. I. (1966). On substantiation of the daily average maximum permissible concentration of acrolein in the atmosphere (Russian). *Gig. Sanit.* 31, 9-13.

Hales B.F. (1982). Comparison of the mutagenicity and teratogenicity of cyclophosphamide and its active metabolites, 4-hydroxycyclophosphamide, phosphoramidate mustard and acrolein. *Cancer Res.* 42, 1982, 3016-21.

IARC (1995). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol 63, Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals, IARC, Lyon, France.

INRS (2015). Fiche toxicologique n°57 Acroléine.

International Programme on Chemical Safety (ICPS) WHO, 1992. Acrolein. Environmental Health Criteria 127. ([www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc127.htm](http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc127.htm)).

International Program on Chemical Safety (ICPS) WHO, 1992. International chemical safety card on acrolein.

Kehrer J.P., Biswal S.S. (2000). The molecular effects of acrolein. *Toxicological Sciences* 57, 2000, 6-15.

Kane, L.E.; Alarie. Evaluation of sensory irritation from acrolein-formaldehyde mixtures. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 1978, 39, 270-04.

Kutzman, R.S., Wehner, R.W. and Harber, S.B. (1984). Selected responses to hypertension-sensitive and resistant rats to inhaled acrolein. *Toxicol.* 31, 1984 53-65.

Leonardos G. Kendall D., Barnard N. (1969). Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollution Control Association* 19, 1969, 91-95.

Lijinsky, W. L. and Reuber, M. D. (1987). Chronic carcinogenesis studies of acrolein and related compounds. *Toxicol. Ind. Health*; 337-345.

Lyon, J.P., Jenkins, L.J., Jones, R.A., Coon, R.A. and Siegel, J. (1970). Repeated and continuous exposure of laboratory animals to acrolein. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 11, 726-732.

Parent R.A., Caravello H.E., Harbell J.W. (1991). Gene mutation assay of acrolein in the CHO/HGPRT test system. *J. Appl. Toxicol* 11, 1991, 131-9.

Parent, R. A., Caravello, H. E. and Long, J. E. (1992a). Two-year toxicity and carcinogenicity study of acrolein in rats. *J. Appl. Toxicol.* 11, 131-139.

Parent, R. A., Caravello, H. E. and Hoberman, A. M. (1992b). Reproductive study of acrolein on two generations of rats. *Fund. Appl. Toxicol.* 12, 228-237.

Parent RA, Caravello HE, Sharp DE (1996). Metabolism and distribution of [2,3-<sup>14</sup>C]acrolein in Sprague-Dawley rats. *J Appl Toxicol* . 16(5): 449-457.

Roemer, E. Anton, H. J. and Kindt, R. (1993). Cell proliferation in the respiratory tract of the rat after acute inhalation of formaldehyde or acrolein. *J. Appl. Toxicol.* 11, 103-107.

Sakata T, Smith RA, Garland EM et al. - Rat urinary bladder epithelial lesions induced by acrolein. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* . 1989 ; 9 : 159-170.

Salaman, M. H. and Roe, F. J. C. (1956). Further tests for tumor-initiating activity. N,N-di-(2-chloroethyl)-p-aminophenyl butyric acid (CB 1348) as an initiator of skin tumor formation in the mouse. *Br. J. Cancer* 10. 363-378.

SCOEL/SUM/32 September 2007. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for acrolein.

Steiner, P. E., Steele, R. and Koch, F. C. (1943). The possible carcinogenicity of overcooked meats, heated cholesterol, acrolein and heated sesame oil. *Cancer Res. J.*, 100-107.

Stevens JF, Maier CS (2008) Acrolein : sources, metabolism, and biomolecular interactions relevant to human health and disease. *Mol Nutr Food Res* . 52(1) : 7-25.

Weber-Tschopp, A., Fischer, T., Gierer, R. and Grandjean, E. (1977). Experimentelle Reizwirkungen von Acrolein auf den Menschen. *Int. Arch. Occup. Envir. Health*. 4.Q, 117-130.