

# NITROETANO

VLA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL NITROETANO

DLEP 129

2019

**VLA-ED®:** 20 ppm (62 mg/m<sup>3</sup>)  
**VLA-EC®:** 100 ppm (312 mg/m<sup>3</sup>)  
**Notación:** vía dérmica

**Nº CAS:** 79-24-3  
**Nº CE:** 201-188-9

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

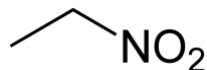
Es un líquido incoloro, aceitoso, con un suave olor a frutas. Es muy volátil.

**Factor de conversión:** 1 ppm = 3,12 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m<sup>3</sup> = 0,320 ppm

**Peso molecular:** 75,07

**Fórmula molecular:** C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>

**Fórmula estructural:**



**Solubilidad:** soluble en agua, 47 g/l a 20°C  
**Punto de ebullición:** 214°C  
**Presión de vapor:** 2,1 kPa a 20°C y 2,9 kPa a 25°C  
**Densidad:** 1,051 g/cm<sup>3</sup> a 20°C  
**Punto inflamabilidad:** 41°C

## USOS MÁS FRECUENTES

El nitroetano se usa como aditivo de fuel, como disolvente de ésteres de celulosa, de resinas (vinílicas, alquídicas y otras) y de ceras, también como precursor para explosivos. Además, se usa en procesos de síntesis química. A veces, puede encontrarse mezclado con acetona en cosméticos destinados a eliminar la pintura de uñas.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

### Toxicocinética

En ratas expuestas a 1000 ppm, la absorción fue del 58%, siendo significativamente superior en el tracto respiratorio superior comparado con el tracto inferior.

Se metaboliza a acetaldehído y nitrito, y posiblemente a nitrato.

No existen hasta la fecha datos experimentales relevantes sobre la absorción por vía dérmica del nitroetano. La notación "vía dérmica" asignada a otros compuestos muy similares a él tampoco procede de datos experimentales, sino de valores estimados de modelos de "relación cuantitativa estructura-actividad" (*Quantitative Structure Activity Relationship*, QSAR).

La absorción que predice el modelo, a través de 2000 cm<sup>2</sup> de piel en 1 hora, va desde 80 a 1200 mg para nitroalcanos de tamaño molecular y coeficiente de partición octanol-agua similares al del nitroetano, lo que indica que la dosis recibida a través de la piel puede ser considerable comparada con la recibida por vía inhalatoria a concentraciones próxi-

mas al valor límite para 8 horas (10m<sup>3</sup> x 62 mg/m<sup>3</sup> = 620 mg totales).

### ***Estimación de la formación de metahemoglobina***

La hemoglobina puede pasar a metahemoglobina (MHb) por efecto de tóxicos oxidantes, como los nitritos, perdiendo la capacidad de fijar el oxígeno. En dos estudios independientes (Barker, 2006 y Hon, 2010) administraron en sangre a voluntarios distintas dosis de nitrito de sodio (en torno a 5,2–5,0 mmol/h respectivamente) que permitían establecer, para las cantidades inyectadas, unos valores de equilibrio en sangre de entre el 19% y 17% de MHb en cada caso.

Por otra parte, la generación de nitritos debida a la exposición al valor límite (62mg/m<sup>3</sup>) puede ser estimada utilizando el caso más desfavorable de que todo el nitroetano absorbido se metaboliza en nitrito. Así, usando el mismo valor de absorción respiratoria del nitroetano obtenido en una experiencia anterior realizada con ratas (absorción del 58% del nitroetano inhalado), la máxima velocidad de formación sería:

$$(62 \text{ mg/m}^3 \times 0,58 \times 10 \text{ m}^3) / (8 \text{ h} \times 75,07 \text{ g/mol}) = 0,6 \text{ mmol/h}$$

Asumiendo una relación lineal entre la velocidad de aparición del nitrito y la concentración de equilibrio en sangre, para la exposición a la concentración del valor límite establecido, en cada uno de los trabajos se llegaría a alcanzar un estado de equilibrio para la MHb de:

$$(19\% \times 0,6 \text{ mmol/h}) / (5,2 \text{ mmol/h}) = 2,2\%$$

$(17\% \times 0,6 \text{ mmol/h}) / (5,0 \text{ mmol/h}) = 2,0\%$

Valores que coinciden con el rango superior de los observados en poblaciones no expuestas a nitroetano (valores normales entre 0% y 2,5%).

Además, aunque el principal órgano metabólico de este proceso es el hígado, en ningún caso se observaron daños, ni en humanos ni en las pruebas con animales.

### **Toxicidad aguda**

El análisis de los datos de una intoxicación oral accidental en unos niños mostró una lenta acumulación de metahemoglobina (MHb) en sangre durante las primeras 4 horas después de la ingestión, retraso debido a la lenta absorción gastrointestinal. A las 20 horas se alcanzan los niveles más altos. La estimación de la vida media del nitroetano a bajas concentraciones se estima en unas 10 horas.

Un bebé de 20 meses que había ingerido unos 31 gramos de un cosmético para eliminar la pintura de uñas (prácticamente el 100% de nitroetano) se mostró asintomático cuando fue ingresado (excepto el llanto inicial debido a la irritación local). Diez horas después se mostró muy somnoliento, con vómitos y comportamiento respiratorio anormal; su valor de MHb fue del 39%, que bajó al 5,7% una hora después con el tratamiento de azul de metileno, siendo dado de alta al día siguiente con un valor de 1,5% (Hornfeldt y Rabe, 1994).

### **Estudios en animales**

No se observaron signos de toxicidad en ratas después de un proceso de inhalación de 6 horas durante 5 días a una concentración de 2200 ppm (HCN, 2004).

En conejos se observó un aumento de la mortalidad después de la exposición de un colectivo a 29000 ppm (0,5 h), a 4845 ppm (3 h) o 969 ppm (12 horas).

Las exposiciones a 969 ppm (5-6 h), 9690 ppm (3 h) o 29000 ppm (1 hora) provocaron narcosis.

Las LD<sub>50</sub> fueron: 1625 mg/kg para ratas, 2159 mg/kg para ratones y 500-750 mg/kg para conejos.

### **Irritación**

#### **Estudios en humanos**

El umbral de olor para el nitroetano está fijado en 2,1 ppm (Amoore y Hautala, 1983).

En una revisión de Ruth (1986), se informó que 100 ppm era el umbral para la irritación sensorial, pero no se proporcionaron más detalles. Se podría estimar a partir de la presión de vapor (Alarie *et ál.*, 1995) un RD<sub>50</sub> de 5085 ppm y, de acuerdo con la fórmula TLV = 0,03 x RD<sub>50</sub> (Schaper, 1993, Nielsen *et ál.*, 2007), establecer un valor límite a 153 ppm. Estos dos conjuntos de datos tienen limitaciones.

Una sustancia relacionada, 1-nitropropano, produce irritación conjuntival en la mayoría de los voluntarios expuestos a 100 ppm (Zitting, 1988).

### **Estudios en animales**

La ACGIH (2001) indica que el nitroetano es una sustancia ligeramente irritante en la piel de conejos. En otro estudio (Machle *et al.*, 1940) no se observaron daños de irritación sobre la piel de conejos después de 5 días seguidos de exposición dérmica no oclusiva.

La exposición a 500 ppm se consideró un nivel tolerable, interpretándose como un NOAEL de irritación ocular y respiratoria (Machle *et al.*, 1940). Este resultado es consistente con otro estudio independiente (sólo para irritación ocular) que mostró un NOAEL de 350 ppm y un LOAEL de 1000 ppm (ACGIH, 2001a; DFG, 2000a).

### **Toxicidad crónica**

#### **Estudios en animales**

En un estudio de inhalación, ratas F344 y ratones B6C3F1 (Gushov *et al.*, 1982b) fueron expuestos a concentraciones de 100, 350 y 1000 ppm (15 individuos por grupo de concentración y sexo) durante 6 horas diarias, 5 días a la semana durante 90 días. Se sacrificaron 5 individuos de cada grupo después de 20-30 semanas de exposición. Tras el sacrificio de los animales se observó en el grupo de 1000 ppm un descenso del peso corporal y unos valores de MHb del 51% en machos y del 62% en hembras; otros efectos encontrados fueron hematopoyesis en el bazo, cambios en el epitelio olfativo de la nariz, ligera vascularización hepatocelular y ligero decrecimiento citoplasmático del epitelio tubular renal. El grupo de 350 ppm mostró los mismos

efectos, pero más atenuados (13% de MHb en machos y 31% en hembras), mientras que en el grupo de 100 ppm los cambios fueron mínimos (2,4% en machos y 5,3% en hembras).

Otro estudio posterior (Griffin *et al.*, 1988), con ratas, expuso a tres grupos de individuos a concentraciones de 0, 84 y 168 ppm de nitroetano, 7 horas/día, 5 días/semana durante 2 años, resultando un índice de supervivencia y una disminución del peso corporal en los individuos expuestos prácticamente idénticos al grupo de control. Ningún otro efecto fue detectado de manera significativa. La ligera disminución en el peso de algunos individuos hembra aconsejó fijar un LOAEL de 85 ppm.

### **Genotoxicidad**

Se detectó la aparición de espermátidas multinucleares en el 40% de ratones expuestos a una exposición de 1000 ppm, 6 h/día y 5 días/semana durante 13 semanas, lo que es indicativo de daño cromosómico (HCN, 2004).

### **Carcinogenicidad**

En el estudio realizado no se encontró ninguna asociación entre la exposición a nitroetano y la aparición de tumores cancerosos (Griffin *et al.*, 1988).

### **Toxicidad para la reproducción**

No se encontraron efectos en la reproducción en un estudio realizado durante 3 generaciones de ratones expuestos a 11 ppm de nitroetano en combinación con 8 ppm de dietilhidroxilamina durante

8 horas al día y 5 días a la semana, durante más de 2 años (Heicklen *et ál.*, 1979).

Tampoco se encontraron lesiones en órganos reproductores en ratas sometidas a exposiciones de hasta 170 ppm de nitroetano durante 2 años, 7 h/día y 5 días/semana (Griffin *et ál.*, 1988). Los órganos estudiados en machos fueron los testículos, la próstata, el epidídimo y las vesículas seminales, mientras que en las hembras fueron los ovarios, el útero, la cervix y el oviducto.

Por lo que respecta al desarrollo del feto, se mantuvo expuesto un grupo de ratones a concentraciones de nitroetano de 14,3 ppm, combinado con 9 ppm de dietilhidroxilamina y a una exposición continua de una concentración desconocida de dietilamina hidrógeno sulfito durante 8 h/día desde el día 6º al 17º de gestación. El día 18º se sacrificaron las hembras y los fetos se extrajeron por cesárea. No se observaron diferencias significativas en los neonatos entre el grupo expuesto y un grupo de control (Beliles *et ál.*, 1978).

## RECOMENDACIÓN

En los estudios con animales no se han observado efectos carcinogénicos ni reprotóxicos.

El umbral de irritación en humanos es aproximadamente 100 ppm.

En ratas expuestas a  $\geq 350$  ppm se observó metahemoglobinemia y síntomas asociados, degeneración e inflamación del epitelio olfativo y efectos hepáticos, renales y en las glándulas salivares. A 100 ppm la MHb aumentó ligeramente, un 5%, y a 84 ppm el único efecto observado fue una disminución en el peso corporal. Se considera este valor como LOAEL.

Debido a que es un efecto marginal se considera suficiente un factor de incertidumbre de 2 para extrapolarlo a NOAEL y otro factor de incertidumbre de 2 para el establecimiento del VLA-ED® en 20 ppm.

Aunque los datos disponibles de irritación en humanos son limitados (Zitting, 1988), la concordancia con las estimaciones de la irritación sensorial apoya que el umbral para la irritación sensorial de 100 ppm se utilice para establecerlo como VLA-EC® y prevenir dicha irritación sensorial.

A partir de los datos aportados se recomiendan las notas “vía dérmica” y “VLBm”.

A los niveles propuestos no se prevén dificultades de medición.

## BIBLIOGRAFÍA

Alarie Y, Nielsen GD, Andonian-Haftva J, Abraham MH (1995). Physicochemical

properties of nonreactive volatile organic chemicals to estimate RD50: alternatives to animal studies. Toxicol. Appl. Pharmacol. 134:92-99.

American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) (2001). Nitroethane. In: Documentation of the Threshold Limit Values for chemical substances. ACGIH, Cincinnati.

Amoore JE, Hautala E (1983). Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J Appl Toxicol* 3:272-290.

Barker SJ, Curry J, Redford D, Morgan S (2006). Measurement of carboxy-hemoglobin and methemoglobin by puls oxymetry. *Anesthesiology* 105:892-897.

Beliles RP, Makris SL, Ferguson F, Putman C, Sapanski W, Kelly N, Partymiller K, Heicklen J (1978). Teratology study in mice subjected to inhalation of diethylhydroxylamine, nitroethane and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ Res* 17:165-176.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) (2000a). Nitroethan. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, DFG, Wiley-VCH, Weinheim.

Griffin TB, Stein AA, Coulston F (1988). Chronic inhalation exposure of rats to vapors of nitroethane. *Ecotoxicol Environ Saf* 16:11-24.

Gushow TS, Bell TJ, Burek JD, Potts WJ, McKenna MJ (1982b). Nitroethane: a 13-week inhalation toxicity study in rats and mice. *Toxicologist* 2:160 (Abstract No. 561).

Health Council of the Netherlands (HCN) (2004). Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. Nitroethane. In: *Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits*, Publ. No. 2000/15OSH/124. Dutch Expert Committee on Occupational Standards, The Hague.

Heicklen J, Lundgard R, Partymiller K (1982). Chronic inhalation study of mice subjected to diethylhydroxylamine, nitroethane, and diethylamine hydrogen sulfite. *Environ Res* 27:277-289.

Hon YY, Sun H, Dejam A, Gladwin MT (2010). Characterization of erythrocytic uptake and release and disposition pathways of nitrite, nitrate, methemoglobin, and ironnitrosyl haemoglobin in the human circulation. *Drug Metab Dispos* 38:1707-1713.

Hornfeldt CS, Rabe WH (1994). Nitroethane poisoning from an artificial finger nail remover. *J Toxicol Clin Toxicol* 32:321-324.

Machle, W, Scott, EW, Treon J (1940). The physiological response of animals to some simple mononitroparaffins and to certain derivatives of these compounds. *J Ind Hyg Toxicol* 28:315-332.

Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y (2007). Sensory irritation: risk assessment approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* 48:6-18.

Ruth JH (1986). Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47:A142-A151.

Schaper M (1993). Development of a database for sensory irritants and its use in establishing occupational exposure limits. Am Ind Hyg Assoc 54:488-544.

SCOEL/SUM/183 September 2012.  
Recommendation from the Scientific

Committee on Occupational Exposure Limits for Nitroethane.

Zitting A (1988). Nitroalkanes. Criteria documents from the Nordic Expert Group. Arbete och Hälsa 33:115-163, Solna.