

ALCOHOL ISOAMÍLICO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL ALCOHOL ISOAMÍLICO

DLEP 136

2022

VLA-ED®: 5 ppm (18 mg/m³)

VLA-EC®: 10 ppm (37 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: Alcohol isopentílico, isobutilcarbinol, 3-metil-1-butanol

N° CAS: 123-51-3

N° CE: 204-633-5

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

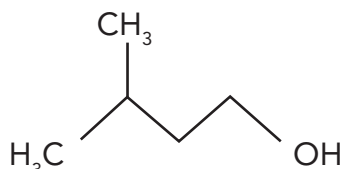
El alcohol isoamílico es un líquido incoloro con un fuerte olor similar al alcohol. Es soluble en etanol, dietiléter, acetona, bencol, cloroformo, éter de petróleo, ácido acético.

Factor de conversión: 1 ppm = 3,67 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m³ = 0,273 ppm

Peso molecular: 88,2

Fórmula molecular: C₅H₁₂O

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 25 g/l a 20°C

Punto de fusión:	-117 °C
Punto de ebullición:	132 °C
Presión de vapor:	0,4 kPa a 20 °C
Densidad:	0,81 g/cm ³ a 20°C
Punto de inflamación:	42 °C
Límite de explosividad:	1,2 % – 10,5% (concentración en aire)
Log P_{ow}:	1,28

USOS MÁS FRECUENTES

El alcohol isoamílico se utiliza en la fabricación de productos fotográficos y farmacéuticos, como disolvente de aceites, grasas, resinas y ceras, como componente de decapantes de pintura y en la industria del plástico (hilado de poliacrilonitrilo).

Se usa como ingrediente de fragancias en productos cosméticos, ambientadores para el hogar, champús, jabones de tocador y similares. También en limpiadores domésticos, detergentes y herbicidas.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

La sustancia puede entrar en el organismo por inhalación o por ingestión.

Datos en humanos

El alcohol isoamílico se absorbe bien por inhalación. En un estudio, 4 varones voluntarios sanos se expusieron en reposo a 25 ppm de alcohol isoamílico

durante 10 minutos. La media de absorción inhalatoria durante los últimos 5 minutos de exposición fue del 63%. La cantidad de disolvente en el aire exhalado alcanzó un nivel estable a los pocos minutos (Kumagai *et al.*, 1999).

No hay datos cuantitativos disponibles para la tasa de absorción por vía oral o dérmica.

Se identificaron, como metabolitos en sangre, 3-metilbutanal y ácido 3-metilbutanoico (BG-Chemie, 1997).

Datos en animales

La absorción nasal de alcohol isoamílico en ratas se estimó en un 80% (HCN, 2003).

No hay datos cuantitativos disponibles para la tasa de absorción por vía oral o dérmica.

Después de una administración oral o intraperitoneal en ratas, a dosis elevadas (1-2 g/kg de peso), se encontraron bajas cantidades del componente sin metabolizar en la sangre. Se detectaron pequeñas cantidades de alcohol

isoamílico en orina y en aire exhalado. Se asume una rápida oxidación en el hígado. Los metabolitos principales en la sangre fueron 3-metilbutanal y ácido 3-metilbutanoico. En conejos a los que se había administrado alcohol isoamílico (733 mg/kg) por vía oral de una sola dosis, se excretó en orina el 9% en 24 horas como glucurónido de triacetil- β -isoamil-metilester (HCN, 2003).

La coadministración de alcohol isoamílico y etanol condujo a una ralentización del metabolismo de alcohol isoamílico en ratas (HCN, 2003).

Toxicidad aguda

Datos en humanos

La depresión nerviosa central aguda se asocia a la exposición a alcohol isoamílico por todas las vías de entrada. Sin embargo, no se disponen de datos cuantitativos en exposición por vía inhalatoria. Individuos que habían ingerido entre 50-100 ml de alcohol isoamílico experimentaron depresión en el sistema nervioso central, debilidad, náuseas, dolor de cabeza, sueño a los 10-15 minutos, coma terminal y muerte entre 1 hora y 6 días (Avdeev, 1966).

Datos en animales

El rango de valores de DL₅₀ oral en ratas es de 1,3-7,1 g/kg. Los valores DL₅₀ oral y dérmica en conejos son 3.4 y 3.2- >5.0 g/kg, respectivamente.

Los síntomas tóxicos después de la ad-

ministración oral o parenteral son disnea, apatía, tambaleo, atonía, paresia de las extremidades posteriores, debilidad y apnea (ACGIH, 2001; HCN, 2003).

Frantik *et al.*, (1994) estudiaron los efectos neurotóxicos de varios disolventes de uso frecuente en ratas y ratones, para exposiciones por vía inhalatoria de 4 horas en ratas macho Wistar y para exposiciones de 2 horas en ratones hembra de la cepa H. Las exposiciones de cuerpo completo se llevaron a cabo en cámaras de vidrio. En total se expuso a 16 ratas (4 por grupo) y 32 ratones (8 por grupo) a cuatro niveles, incluyendo la de aire limpio sin exposición. La mayoría de los animales pasaron por tres concentraciones diferentes. Las exposiciones se llevaron a cabo en diferente orden con al menos tres semanas de intervalo. Se observó la duración y latencia de convulsiones en los miembros posteriores, tras una estimulación eléctrica de los oídos, puesto que estos extremos se consideraron los más sensibles y reproducibles. La concentración de alcohol isoamílico que provocó un 30% de depresión (duración reducida y latencia incrementada de las convulsiones) se estableció en 1.700 ppm en ratas y 950 ppm en ratones.

Toxicidad crónica

No hay datos disponibles sobre los efectos en humanos en exposiciones repetidas.

Datos en animales

Inhalación

En un estudio de Klimisch & Hellwig (1995), en el que se examinaron los efectos sobre el desarrollo en 25 ratas y 15 conejas del Himalaya, preñadas y expuestas a concentraciones de 500, 2.500 y 10.000 mg/m³ de alcohol isoamílico (136, 681 y 2.725 ppm), el nivel más alto está próximo a la concentración de saturación. La exposición fue de 6 h/día, en los días gestacionales 6-15 para ratas y 7-19 en el caso de conejos. A la concentración más alta, se observó toxicidad materna (reducción en la ganancia de peso corporal en ambas especies e irritación ocular en los conejos). No mostraron efectos teratogénos, embriotóxicos ni fetotóxicos. El NOAEC en ratas y conejos (para los efectos maternos) fue de 2.500 mg/m³ (681 ppm).

Exposición oral

Schilling *et al.*, (1997) realizaron un estudio de toxicidad subcrónica, de acuerdo con las directrices de la OCDE, para identificar los posibles órganos diana y determinar los niveles sin efecto adverso observado (NOAEL). Los ensayos se llevaron a cabo durante 90 días con ratas Wistar, 10 animales por sexo y grupo, a los que se administró: 0, 1.000, 4.000 y 16.000 mg/l en agua potable (correspondiente a: 0, 73, 295 y 1.068 mg/kg/día para machos y 0, 91, 385 y 1.657 mg/kg/día para hembras).

A 16.000 mg/l hubo un aumento marginal en el recuento de glóbulos rojos, así como una ligera disminución en el volumen corpuscular medio. No se encontraron otros efectos en: el peso corporal, la mortalidad, diversos parámetros de química clínica, peso de los órganos, tampoco en histopatología. En el grupo de 4.000 mg/l no se registraron cambios inducidos por la sustancia. Por lo tanto, se considera que 295 mg/kg/día es el NOAEL.

En otro estudio subcrónico, se administró alcohol isoamílico a ratas, mediante sonda gástrica, a dosis de 0, 150, 500 y 1.000 mg/kg/día, 15 animales por sexo, 7 días/semana durante 17 semanas. El único efecto que se observó en este estudio fue una ligera reducción de la ganancia de peso en los machos que recibieron la dosis más alta frente al grupo de control. Este efecto fue atribuido a una reducción en la ingesta de comida entre el 5 y el 10% durante las primeras 6 semanas, disminución que pudo ser causada por la irritación local debida a las altas concentraciones en la comida administrada. Las reducciones de peso en algunos órganos se consideraron como un reflejo del menor peso corporal de los animales. No se observaron alteraciones hematológicas en este estudio. (Carparini *et al.*, 1973).

Irritación y corrosividad

Datos en humanos

El olor del alcohol isoamílico se detectó a niveles de 0,022-0,028 ppm. (AIHA 1997).

Treinta voluntarios sanos (16 hombres y 14 mujeres) estuvieron expuestos, en orden aleatorio, a 1 mg/m³ (0,27 ppm) de alcohol isoamílico o a aire limpio durante 2 horas, en condiciones controladas. Las puntuaciones con escalas visuales análogas revelaron percepciones de ligeros aumentos de irritación ocular y de olor en comparación con la exposición de control. La valoración media de irritación ocular durante la exposición a alcohol isoamílico alcanzó los 5 mm al cabo de 1 hora de exposición, frente a los 3 mm para el aire limpio. En la escala visual: 0 mm corresponde a "Nada en absoluto" y 6 mm a "Apenas, casi nada". Las otras valoraciones (irritación de nariz y garganta, disnea, dolor de cabeza, fatiga, mareo, náusea e intoxicación) no se vieron afectadas significativamente. No se encontraron efectos en la frecuencia de parpadeo, en el tiempo de ruptura de la película lagrimal, tinción vital del ojo, lavado nasal de biomarcadores, función pulmonar o inflamación nasal. Por lo tanto, a partir de este estudio de Ernstgard *et al.*, (2013), para la irritación ocular se puede considerar como NOAEC 1 mg/m³ (0.27 ppm).

En un estudio de Nelson *et al.*, (1943), 10 hombres y mujeres voluntarios fueron expuestos en una cámara de inhalación a concentraciones en aire de alcohol isoamílico de 100, 150 y 200 ppm de 3 a 5 minutos. Cada individuo clasificó los efectos en los ojos, nariz y garganta como: sin efecto, ligera irritación o muy irritante. 100 ppm causó una li-

gera irritación de garganta en algunos sujetos, mientras que la mayoría estimó que este nivel no sería aceptable para un período de exposición de 8 horas. La exposición a 150 ppm provocó irritación de ojos y de nariz en la mayoría de los sujetos y 200 ppm fue inadmisibles para todos.

En un estudio de absorción inhalatoria de disolventes orgánicos polares, 4 voluntarios inhalaban vapores de 10 disolventes distintos a través de una boquilla durante 3-5 minutos. Tres sujetos que inhalaban 25 ppm de alcohol isoamílico se quejaron de irritación de garganta y, por lo tanto, el cuarto voluntario no fue expuesto. Hubo un incremento de la frecuencia respiratoria durante la exposición a alcohol isoamílico, como resultado de la irritación. (Kumagai *et al.*, 1999).

La aplicación dérmica de 25 µl de una disolución de alcohol isoamílico en agua al 75%, durante 5 minutos, provocó eritema en los antebrazos de 12 voluntarios dentro de los 60 minutos posteriores a la exposición. No se observó irritación en un test de parche cerrado en voluntarios con una formulación al 8% de alcohol isoamílico en vaselina (HCN 2003).

Van Thriel *et al.*, (2003) expusieron a 24 voluntarios a isopropanol (35 y 190 ppm) y n-octanol (0.1 y 6.4 ppm) durante 4 horas en momentos diferentes. Los sujetos informaron de síntomas olfativos durante la exposición más alta de isopropanol (190 ppm) y en ambas

concentraciones de n-octanol. El isopropanol no provocó irritación sensorial mientras que la exposición más alta de n-octanol (6.4 ppm) la aumentó ligeramente. En otro estudio encontraron un aumento de la frecuencia de parpadeo en hombres jóvenes expuestos a 10 ppm o 20 ppm de 2-etilhexanol, utilizando 1,5 ppm como condición de control (Kiesswetter *et al.*, 2005).

Sterner *et al.*, (1949) reunió historiales laborales y registros de exámenes físicos de hombres dedicados al acabado de papel fotográfico utilizando n-butanol como disolvente durante 10 años. A 200 ppm (medidos en la zona de respiración), eran comunes una serie de signos de irritación ocular grave (visión borrosa, lagrimeo, fotofobia, quemazón, edema moderado de córnea, edema de conjuntiva). Cuando los niveles de exposición se reducían a una media de 100 ppm o menos, se registraban muy pocas quejas de irritación ocular, y estas quejas "estaban asociadas con tiradas cortas donde la concentración superaba frecuentemente 100 ppm" (Sterner *et al.*, 1949).

Datos en animales

La aplicación dérmica de alcohol isoamílico no diluido durante 24 horas sobre piel erosionada o escarificada de conejos provocó irritación ligera en exposición semi-oclusiva y moderada en exposición oclusiva. (HCN 2003).

En un estudio con conejos se registró irritación ocular grave con necrosis cor-

neal 18-24 horas después de la instilación ocular de una solución de alcohol isoamílico al 5%. (HCN 2003).

La irritación ocular observada en el alcohol isoamílico es más fuerte que la evidenciada para el isopropanol o el isobutanol según un estudio QSAR de Barratt, (1997).

La concentración de vapor que se requiere para provocar una disminución al 50% de la frecuencia respiratoria (RD_{50}) fue de 730 ppm en ratones suizos OF1 (Muller & Gref, 1984) y 4.452 ppm en ratones Swiss Webster (Kane *et al.*, 1980). Mientras que, el RD_{50} estimado por Alarie *et al.*, (1998, 2001) fue de 2.588 ppm, aproximadamente la media de los dos datos experimentales.

Los valores RD_{50} para alcoholes alifáticos tienden a disminuir con el aumento de la longitud de la cadena de carbono. Esto sugiere que la potencia irritativa en ratones, y posiblemente también en humanos, tiende a aumentar con el incremento de la longitud de la cadena de carbono. De este modo, se espera que el alcohol isoamílico sea más potente que, por ejemplo, el n-butanol y menos potente que el n-octanol o el 2-etilhexanol en relación a la irritación. (Muller & Gref, 1984)

Genotoxicidad

Se administró a ratas por vía oral una única vez 1/5 de la DL_{50} y se analizaron las células de la médula ósea 48 horas más tarde en relación con los efectos

citogenéticos. Hubo un ligero incremento del número de células con aberraciones cromosómicas (2,6% frente al 0% en los controles), pero no hubo cambios en el número de células con poliploidía o con deleciones en los cromosomas (HCN 2003).

El alcohol isoamílico no presentó actividad mutagénica cuando se ensayó en *Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535 y TA1537) con y sin activación metabólica (HCN 2003).

Carcinogenicidad

Datos en animales

Se realizaron estudios sobre los potenciales efectos carcinogénicos del alcohol isoamílico en ratas mediante administración oral y subcutánea (HCN 2003). Utilizaron 15 ratas, machos o hembras, se administró, mediante alimentación forzada, dosis de 81 mg/kg, dos veces por semana hasta que los animales murieron de forma natural. A 24 ratas adicionales se les aplicó de forma subcutánea 32 mg/kg, una vez a la semana durante toda su existencia. Dos grupos de control, de 25 animales cada uno, recibieron suero de la misma manera. Después de la exposición oral, se detectaron 4 tumores malignos (hígado, panza y leucemia mieloide) y 3 tumores benignos (no se ofrecieron detalles). Tres animales del grupo de control tuvieron 3 tumores benignos. La exposición subcutánea indujo 10 tumores malignos (hígado, bazo, estó-

mago glandular, leucemia mieloide) y 5 tumores benignos (no se ofrecieron datos). Debido a las limitaciones en este diseño experimental y a que la información facilitada es insuficiente, no se puede obtener conclusiones evidentes respecto a su carcinogenicidad con estos resultados.

RECOMENDACIÓN

La irritación sensorial se considera el efecto crítico de la exposición por inhalación a alcohol isoamílico.

Nelson *et al.*, (1943) observaron una ligera irritación de garganta en algunos de los 10 voluntarios expuestos a 100 ppm de 3 a 5 minutos, así como de una ligera irritación ocular y nasal en la mayoría de los expuestos a 150 ppm, mientras que todos consideraron inadmisibles 200 ppm.

La irritación de garganta también fue percibida por 3 voluntarios sanos expuestos, mediante una boquilla, a 25 ppm de alcohol isoamílico (Kumagai *et al.*, 1999).

En el estudio de Ernstgard *et al.*, (2013) con 30 voluntarios expuestos durante 2 horas a 0,27 ppm de alcohol isoamílico informaron de un ligero incremento en las percepciones de irritación ocular en comparación con la exposición a aire limpio. No se encontraron efectos en los otros indicadores: frecuencia de parpadeo, tiempo de ruptura de la película lagrimal, tinción vital del ojo, lavado na-

sal de biomarcadores, función pulmonar o inflamación nasal. En conclusión, puede considerarse 0.27 ppm como el NOAEC para la irritación ocular.

El valor RD₅₀, concentración que disminuye un 50% la frecuencia respiratoria, obtenido en ratones fue de 730 ppm (Muller & Greff, 1984).

Aunque hay limitación de datos disponibles sobre irritación sensorial de los alcoholes alifáticos en humanos, se sugiere que el potencial irritativo se incrementa con el aumento de la longitud de la cadena de carbono. Esta tendencia se ha observado, más claramente, en estudios de depresión respiratoria RD₅₀ en ratones.

En el establecimiento de los VLA para alcohol isoamílico se han considerado los siguientes aspectos:

- El potencial irritante de los alcoholes alifáticos tiende a aumentar con el incremento de la longitud de la cadena de carbono. Esta tendencia está apoyada en datos dispersos en humanos y en estudios RD₅₀ con ratones.

- Es probable que el alcohol isoamílico tenga un potencial de irritación considerablemente más bajo que n-octanol y 2-etilhexanol, para los que se ha demostrado una irritación sensorial suave a 6,4 ppm (Van Thriel et al., 2003) y 10 ppm (Kiesswetter et al., 2005) respectivamente.

- Por otra parte, es probable que el alcohol isoamílico tenga un potencial de irritación superior al n-butanol, agente con efectos registrados a niveles de 25 ppm (Nelson et al., 1943) y 100 ppm (Sterner et al., 1949).

A la vista de estos aspectos, los efectos irritantes a 25 y 100 ppm después de 3 a 5 minutos de exposición, la irritación sensorial suave de alcoholes más potentes como el n-octanol y el 2-etilhexanol a 6.4 ppm y 10 ppm, respectivamente, y efectos irritantes de un alcohol menos potente como el n-butanol a 25 ppm, se establece el VLA-ED® en 5 ppm, con un VLA-EC® de 10 ppm. No hay problemas de toxicidad sistémica a estos niveles.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

AIHA, American Industrial Higiene Association (1997). Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. Fairfax, VA, USA.

Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH (1998). Structure-activity relationships

of volatile organic chemicals as sensory irritants. Arch Toxicol 72:125-140.

Alarie Y, Nielsen GD, Schaper MM (2001). Aniaml bioassays for evaluation of indoor air quality. Chapter 23. In: Spengler JD, McCarthy JF, Samet JM. Indoor air quality handbook. McGrawhill 23.1-23.49.

Avdeev Y. (1966). Fatal poisoning with synthetic isoamyl alcohol. Nauch Tr Omsk Med Inst 69:146.

Barrat MD (1997). QSARS for the eye irritation potential of neutral organic chemicals. Toxicol In Vitro 11:1-8.

BG-Chemie, Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie (1997). 3-Methylbutanol-1 (No. 95). Toxikologische Bewertungen, Programm zur Verhütung von Gesundheitsschädigungen durch Arbeitsstoffe, Loseblattsammlung. Heidelberg, Germany.

Carparini FMB, Gaunt IF, Kiss IS, Grasso P, Gangolli SP (1973). Short-term toxicity of isoamyl alcohol in rats. Food Cosmet Toxicol 11:713-724.

Ernstgård L, Norbäck D, Nordquist T, Wieslander G, Wålander R, Johanson G (2013). Acute effects of exposure to vapors of 3-methyl-1-butanol in humans. Indoor Air 23(3):227-235.

Frantik E, Hornychova M, Horvath M (1994). Relative acute neurotoxicity of solvents: isoeffective air concentrations of 48 compounds evaluated in rats and mice. Environ Res 66:173-185.

HCN, Health Council of the Netherlands. Committee on Updating of Occupational Exposure Limits (2003). Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits—3-Methylbutan-1-ol. Publ. No. 2000/15OSH/085. The Hague, The Netherlands.

Kane LE, Dombroske R, Alarie Y (1980). Evaluation of sensory irritation from some common industrial solvents. Am Ind Hyg Assoc J 41:451-455.

Kiesswetter E, van Thriel C, Schäper M, Blaszkewicz M, Seeber A (2005). Eye blinks as indicator for sensory irritation during constant and peak exposure to 2-ethylhexanol. Environ Toxicol Pharmacol 19:531-541.

Klimisch HJ, Hellwig J (1995). Studies on the prenatal toxicity of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats and rabbits following inhalation exposure. Fundam Appl Toxicol 27:77-89, citado en BG-Chemie 1997.

Kumagai S, Oda H, Matsunaga I, Kosaska H, Sakasaka S (1999). Uptake of 10 polar organic solvents during short-term respiration. Toxicol Sci 48:255-263.

Muller J, Greff G (1984). Recherche de relations entre toxicité des molécules d'intérêt industriel et propriétés physico-chimiques: test d'irritation des voies aériennes supérieures appliqué à quatre familles chimiques. Food Chem Toxicol 8:661-664.

Nelson KW, Ege JF, Ross M, Woodman LE, Silverman L (1943). Sensory response to certain industrial solvent vapors. J Ind Hyg Toxicol 25:282-285.

Schilling K, Kayser M, Deckardt K, Kuttler K, Klimisch H-J (1997). Subchronic toxicity studies of 3-methyl-1-butanol and 2-methyl-1-propanol in rats. Hum Exp Toxicol 16:722-726.

Sternner JH, Crouch HC, Brockmure HF, Cusack M (1949). Ten-year study of butanol exposure. Am Ind Hyg Assoc Q, 10:53-59.

Van Thriel C, Kiesswetter E, Blaszkewicz M, Golka K, Seeber A (2003). Neurobehavioral effects during

experimental exposure to 1-octanol and isopropanol. *Sand J Work Environ Health* 29:143-151.