

CUMENO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CUMENO

DLEP 137

2022

VLA-ED®: 10 ppm (50 mg/m³)

VLA-EC®: 50 ppm (250 mg/m³)

Notación: vía dérmica

Sinónimos: 2-fenilpropano, (1-metiletil) benceno, isopropilbenceno.

N° CAS: 98-82-8

N° CE: 202-704-5

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

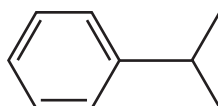
El cumeno es un líquido transparente e incoloro con un fuerte olor aromático. Es prácticamente insoluble en agua, pero es soluble en la mayoría de los disolventes orgánicos.

Factor de conversión: 1 ppm = 5 mg/m³
(20°C, 101,3 kPa) 1 mg/m³ = 0,20 ppm

Peso molecular: 120,19

Fórmula molecular: C₉H₁₂

Fórmula estructural:



Solubilidad en agua: 0,2 g/l a 20°C

Punto de fusión:	- 96°C
Punto de ebullición:	152°C
Presión de vapor:	4,27 hPa a 20°C
Densidad:	0,8618 g/cm ³ a 20°C
Punto de inflamación:	39°C
Límite de explosividad:	0,9% – 6,5% (concentración en aire)
Log P_{ow}:	3,66

USOS MÁS FRECUENTES

El 2-fenilpropano (cumeno) es un componente natural del petróleo crudo y se produce de forma natural en el medio ambiente en plantas y hierbas pantanosas. Además se encuentra en la gasolina, disolventes y humo del tabaco. Otras fuentes son: la vulcanización del caucho, el escape de motores a reacción o fueraborda, en el uso de disolventes, la fabricación de pintura, hierro y acero. Asimismo, se usa en la industria farmacéutica y textil; minería, pavimentación e impermeabilización; fabricación de compuestos orgánicos y plásticos, galvanoplastia y producción de celulosa y papel (HSDB, 2005).

El cumeno se fabrica a partir de la destilación de alquitrán de hulla y fracciones de petróleo, o se produce mediante la alquilación de benceno con propeno utilizando un catalizador ácido.

El cumeno se utiliza principalmente (95%) como intermediario químico en la producción de fenol y acetona. Otros usos son: la fabricación de estireno, al-

fa-metilestireno, acetofenona, detergentes y diisopropilbenceno; como catalizador para resinas acrílicas y de tipo poliéster; como diluyente para pinturas, esmaltes y lacas; como disolvente para grasas y resinas; y en impresión y fabricación de caucho. Se utilizan cantidades menores, en la mezcla de gasolina y como componente del combustible de aviación de alto octanaje (IARC 2012). Se ha recomendado como sustituto del benceno para muchas aplicaciones industriales (NTP 2009).

La exposición profesional, principalmente por vía inhalatoria, ocurre durante su producción y uso, o en el uso de productos que contienen cumeno. El cumeno se produce, normalmente, en sistemas cerrados, y la mayoría de los niveles de exposición laboral medidos son bajos (IARC 2012, ECB 2001).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La principal vía de exposición laboral al cumeno es la inhalatoria. También puede haber exposición por vía dérmica,

es una sustancia altamente lipófila. Con una solución acuosa saturada de cumeno se calculó una tasa de penetración en la piel de 0,34 mg/cm²/hora para el hombre; la sustancia fue clasificada como potencialmente absorbible por la piel (Fiserova-Bergerova *et al.*, 1990).

La toxicidad aguda es baja y se relaciona principalmente con los efectos narcóticos. Los órganos diana, tras la administración repetida en animales de experimentación, son los riñones, el hígado y el tracto respiratorio (MAK, 2018).

Toxicocinética

El cumeno es un sustancia altamente lipófila, que se distribuye bien por el cuerpo entero, con una posible acumulación en el tejido adiposo (ECB 2001).

Datos en humanos

El cumeno se absorbe bien a través del tracto respiratorio. 10 sujetos sanos (5 por sexo) fueron expuestos solo una vez, durante 8 horas, a vapor de cumeno a concentraciones de 48, 96 y 144 ppm, incluyendo dos descansos de 30 minutos. La retención pulmonar fue alrededor del 64% al comienzo de la exposición y disminuyó hasta alrededor del 45% al final de la exposición Senczuk and Litewka (1976).

Aunque no hay estudios adecuados en humanos, debido a sus propiedades lipófilas se puede suponer que el cumeno se absorbe bien a través de tracto gastrointestinal y a través de la piel, por

su analogía estructural y fisicoquímica con el tolueno y xileno (ECB, 2001).

El cumeno se metaboliza a 2-fenil-2-propanol (40%) y a 2-fenil-1-propanol (25%), que se transforma posteriormente en ácido 2-fenilpropiónico. Alrededor del 5% del cumeno se exhala. Del metabolito 2-fenil-2-propanol la mitad se excreta en 9,5 horas. El ácido 2-fenilpropiónico se elimina con una vida media biológica de 10,8 ± 2,3 horas (EPA, 1997).

Datos en animales

Como se comprobó en diferentes estudios con animales, el cumeno se absorbe bien a través del tracto respiratorio y del tracto gastrointestinal. Sin embargo, no se dispone de datos farmacocinéticos para la absorción dérmica.

Ratas expuestas por vía inhalatoria a 509 ppm de cumeno de 10 a 150 días, 8 h/día, dio lugar a niveles altos de cumeno en el SNC, glándulas endocrinas, médula ósea, bazo e hígado (Fabre *et al.*, 1955). Los niveles de cumeno, en tejidos disminuyeron lentamente durante un periodo de observación de 48 horas después del final de la exposición. Los metabolitos identificados en la orina fueron 2-fenil-2-propanol y sus conjugados glucurónido o sulfato.

Chen *et al.*, (2011) estudiaron la absorción, distribución, metabolismo y excreción del cumeno marcado con ¹⁴C en ratas macho y ratones de ambos sexos, se administró por vía oral e intravenosa. En ambas especies y sexos, habitualmente más del 70%, se excretó por la

orina. Se observó la circulación entero-hepática de cumeno y sus metabolitos, el 37% de la dosis total se excreta en la bilis. Los niveles más altos de ^{14}C en las ratas se observaron en el tejido adiposo, el hígado y el riñón. No se observó acumulación después de repetir la dosis hasta 7 días. En cambio, los ratones tenían las concentraciones más altas de ^{14}C , a las 24 horas después de la administración, en el hígado, riñón y pulmón, con una acumulación de dosis repetida de ^{14}C observada en estos tejidos, así como en la sangre, el cerebro, el corazón, el músculo y el bazo. Después de la administración de cumeno marcado con ^{14}C , las concentraciones de ^{14}C en el tejido pulmonar fueron más altas en ratones hembra tras siete dosis diarias consecutivas, pero no aumentaron con la dosis repetida en ratas. El principal metabolito urinario y biliar fue el 2-fenil-2-propanol glucurónido.

Toxicidad aguda

Datos en humanos

Según la EPA (2000) la exposición por inhalación en humanos a cumeno puede causar dolor de cabeza, mareos, somnolencia, ataxia leve y pérdida del conocimiento.

La toxicidad aguda es baja y se relaciona principalmente con los efectos narcóticos. Los órganos diana, tras la administración repetida en animales de experimentación, son los riñones,

el hígado y el tracto respiratorio (MAK, 2018).

Datos en animales

Exposición inhalatoria

La exposición de ratas a cumeno dio como resultado valores de CL_{50} de 8.000 ppm, 4 horas, (Smyth et al., 1951) y mayores de 3.520 ppm, 6 horas. Mientras que los valores de CL_{50} en ratones fueron 5.000 ppm, 2 horas y 2.000 ppm, 7 horas. (ECB 2001).

Los cambios de comportamiento relacionados con la exposición, que indican una depresión del sistema nervioso central, ocurrieron en ratones CFW después de exposiciones únicas a 2.000-8.000 ppm de cumeno durante 20 minutos (Tegeris and Balster, 1994).

Una única exposición por inhalación de ratas F344 a 100, 500 and 1.200 ppm, 6 horas, provocó un descenso de la temperatura rectal y cambios en una batería de observación funcional a 500 ppm, que desapareció después de 24 horas (Cushman et al., 1995). El NOAEC para los efectos en el sistema nervioso central fue de 100 ppm.

Exposición dérmica

Los valores de DL_{50} dérmicos variaron desde 3.160 mg/kg hasta 10.600 mg/kg en conejos (ECB 2001). Los signos de toxicidad incluyen debilidad, pérdida de peso y colapso. Además se produjo decoloración de hígado, riñón y bazo,

también inflamación del tracto gastrointestinal y hemorragia pulmonar (ACGIH, 2001).

Toxicidad crónica

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

Datos en animales

Inhalación

Cushman *et al.*, (1995) realizaron dos estudios de inhalación durante 13 semanas con ratas F344. En el primer estudio, las ratas (n=21 por sexo y grupo) fueron expuestas a concentraciones de 0, 100, 500 y 1.200 ppm de cumeno, 6 h/día, 5 días/semana. El segundo estudio fue una repetición del primer estudio (n=15 por sexo y grupo) con la excepción de que se agregó un grupo de animales expuestos a 50 ppm y se permitió que todos los animales de este segundo estudio se recuperaran durante las 4 semanas posteriores a la exposición. Los exámenes hematológicos revelaron aumentos relacionados con la exposición en leucocitos totales, linfocitos y plaquetas a 500 ppm (en ambos sexos). Además, el cumeno causó aumentos en los niveles de proteína total, albúmina, globulina, calcio y fósforo en ratas de ambos sexos (500 ppm) y niveles más bajos de glucosa en suero en ratas hembra (1.200 ppm). El peso de los órganos de hígado, riñón

y glándula suprarrenal aumentó significativamente en 500 ppm en las ratas macho y hembra de los dos estudios. A 100 ppm no se observó cambios en ninguno de los parámetros de química clínica estudiados. De estos ensayos se derivó un NOAEC de 100 ppm.

La exposición crónica, por vía inhalatoria, realizada con ratas, cobayas, perros y monos a 3,7 y 30 ppm de cumeno durante 90 días, no causó ningún efecto relacionado con la exposición (Jenkins *et al.*, 1970).

En el estudio publicado por NTP (2009), que se realizó con la intención principal de determinar si el cumeno causa cáncer en ratas o ratones, se expusieron ratas F344/N y ratones B6C3F1 por inhalación, durante dos semanas, 3 meses o 2 años. Se los expuso en grupos a 0, 250, 500, 1.000, 2.000 o 4.000 ppm de cumeno, 6 h/día, 5 días/semana.

Se estudiaron, también, otros grupos de 10 machos y 10 hembras expuestos a 0, 62,5, 125, 250, 500 o 1.000 ppm de cumeno, 6 h/día, 5 días/semana durante 14 semanas.

Con respecto a la evaluación de un NOAEC o LOAEC, la concentración más baja probada en estos estudios fue de 62,5 ppm, que causó un aumento en los pesos relativos de hígado y riñón en ratas macho y un aumento en la incidencia de inflamación crónica en el hígado de ratones hembras. En ratas hembra, el peso relativo del riñón aumentó a

250 ppm o más, no se observaron cambios histopatológicos. La inflamación crónica informada en el hígado de ratones hembra en el estudio de 90 días fue de grado mínimo y fue normal en el hígado de ratones macho y en ratas. Por lo tanto, se considera que esta lesión hepática representa una variación de fondo normal que no tiene mucho peso científico. Con respecto a la toxicidad renal, se incrementó la formación de gotas hialinas frente a los controles a 125 ppm y más en ratas macho, y a esta concentración se observaron mínimos granulados en los túbulos renales de la médula, con mayor gravedad en las concentraciones más altas.

En consecuencia, se considera un NOAEC, basado en este estudio subcrónico, de 62,5 ppm. Este nivel está respaldado por el estudio subcrónico mencionado anteriormente de Cushman *et al.*, (1995) que proporcionó un NOAEC para ratas de 50 ppm. Tomando en conjunto ambos estudios, se considera un NOAEC para ratas de 50 ppm.

Irritación y corrosividad

Datos en humanos

Amoore y Hautula (1983) registraron un valor límite umbral de olor de 0,088 ppm. No encontraron indicios de irritación local.

La experiencia en el manejo de cumeno manifiesta que la irritación dolorosa de los ojos y el tracto respiratorio se pro-

duce a concentraciones de aproximadamente 300–400 ppm (ECB 2001).

Datos en animales

La RD₅₀, concentración que causa una depresión del 50% de la frecuencia respiratoria, debido a la irritación sensorial del tracto respiratorio, del cumeno fue de 2.490 ppm en ratones Swiss-Webster (Nielsen y Alarie 1982) y 2.058 ppm en ratones CF1 (Kristiansen *et al.*, 1986).

Genotoxicidad

No hay estudios en humanos.

Datos en animales

Un ensayo con ratones CDR-1 BR Swiss (10 por sexo y grupo) indicó que no había potencial clastogénico después de la administración oral de 250, 500 y 1.000 mg/kg/día de cumeno en 2 días consecutivos (ECB, 2001).

En estudios recientes realizados por NTP (2009, 2012 a, b), con ratas Fisher 344 macho y ratones B6C3F1 macho y hembra (6 animales/grupo) a los que se les administró mediante sonda cumeno o etil metasulfonato como control positivo, una vez al día, durante 4 días consecutivos. Se concluyó que el cumeno no mostraba evidencia de rotura cromosómica en los eritrocitos de ratones machos ni hembras, y tampoco en ratas macho. Sí se observaron aumentos, relacionados con la dosis, de daño en el ADN, en las células de hígado de rata macho y en células de pulmón de ratón hembra a dosis repetidas de 800 mg/

kg (o superiores). Ninguno de los otros tejidos estudiados en ratones y ratas mostró evidencia de daño en el ADN.

Carcinogenicidad

No hay datos publicados sobre carcinogenicidad en humanos.

Datos en animales

En el estudio con ratas F344/N macho y hembra y ratones B6C3F1 expuestos a cumeno, por inhalación, durante 2 años, NTP (2009), a concentraciones de 0, 250, 500 o 1.000 ppm, 6h/día, 5 días a la semana, durante 105 semanas, las incidencias de adenoma del epitelio respiratorio en la nariz fueron positivas en los machos y aumentó significativamente en todos los grupos de machos expuestos y en hembras a 250 ppm. Aumentaron significativamente las incidencias de hiperplasia de las células basales en el epitelio olfativo en la nariz de todos los grupos expuestos y la hiperplasia del epitelio respiratorio en la nariz de todos los grupos de machos y hembras expuestos a 1.000 ppm.

También, aumentaron las incidencias de adenoma de los túbulos renales en todos los grupos de machos expuestos, carcinoma de túbulos renales en machos a 500 y 1.000 ppm y adenoma o carcinoma de túbulos renales (combinados) en todos los grupos de machos expuestos. La diferencia con los controles para la incidencia combinada fue significativa a 500 ppm.

Las incidencias de adenoma alveolo bronquiolar, carcinoma alveolo bronquiolar, y adenoma o carcinoma alveolo bronquiolar (combinados) en todos los grupos de ratones expuestos fueron significativamente mayores que en los controles. Las incidencias de metaplasia bronquial y epitelial alveolar aumentaron significativamente en todos los grupos de ratones expuestos.

En ratones hembra, las incidencias de adenoma hepatocelular y adenoma o carcinoma hepatocelular (combinadas) aumentaron significativamente en el grupo de 500 ppm.

Todos los grupos de animales expuestos mostraron hiperplasia de los tejidos epiteliales de la nariz, y los ratones macho y hembra expuestos experimentaron metaplasia e hiperplasia del pulmón.

RECOMENDACIÓN

La toxicidad aguda del cumeno es baja y se relaciona principalmente con los efectos narcóticos. Para los efectos neuroconductuales, se ha descrito un NOAEC de 100 ppm (Cushman *et al.*, 1995).

Al establecer el VLA, se ha considerado como efecto crítico del cumeno, la carcinogenicidad, como se demostró experimentalmente en ensayos de dos años, vía inhalatoria (NTP 2009). Se observó un aumento de la incidencia de adenoma epitelial respiratorio (benig-

no) en la nariz de ratas F344/N macho y hembra, y en los machos adenoma o carcinoma del túbulo renal.

En ratones B6C3F1 macho y hembra, la evidencia de actividad carcinogénica se basó en una mayor incidencia de neoplasias alveolares / bronquiolares.

La diferencia observada entre ratas y ratones, en cuanto a la carcinogenicidad de pulmón, puede explicarse por las diferencias en el metabolismo local, ya que hay más células de clara en ratones que en ratas, que contienen los citocromos de oxidación P-450, CYP2F y CYP2E1. Como en los humanos hay incluso menos células de clara que en las ratas, se puede anticipar una muy baja susceptibilidad en humanos.

Además, se relacionó el aumento de la incidencia de adenoma o carcinoma hepatocelular (combinado) en ratones hembra, con la exposición.

Los ensayos de mutagenicidad y genotoxicidad del cumeno fueron negativos.

Por analogía con otros disolventes, por ejemplo el etilbenceno, los efectos renales del cumeno en ratas macho (adenoma/carcinomas tubulares) pueden estar razonablemente relacionados con la α 2-globulina-nefropatía, que no es relevante en humanos. (NTP 2009, NTP 2012b).

No se observó daño en el tejido nasal de ratas en los estudios subcrónicos en todas las concentraciones analizadas hasta 500 ppm de cumeno. En el estu-

dio de dos años (NTP, 2009), hubo signos de inflamación crónica en el epitelio nasal de ratas junto con la aparición de adenomas del epitelio respiratorio.

En base a los efectos carcinogénicos observados experimentalmente, es muy probable la existencia de un umbral para el cumeno.

El NOAEC en ratas, basado en los estudios de Cusman *et al.*, (1995) y NTP (1999) es 50 ppm. Este NOAEC se basa principalmente en los efectos hepáticos. Aunque existe evidencia de que la formación de tumores hepáticos en ratones (hembra) no puede extrapolarse a humanos, se considera adecuado basar el punto de partida del VLA en este NOAEC, ya que esto proporciona un margen de seguridad amplio. El VLA obtenido, será por lo tanto, en cualquier caso, protector contra los efectos cancerígenos observados en experimentos con animales, en estudios experimentales con exposición por inhalación. A partir del NOAEC de 50 ppm, aplicando un factor de incertidumbre de 5, por las diferencias entre especies e intra-especies se establece un VLA-ED[®] de 10 ppm.

Se establece un VLA-EC[®] de 50 ppm para proteger contra posibles efectos de comportamiento a corto plazo y proteger también contra la irritación local.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists (2001). Cumene. In: Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. ACGIH, Cincinnati, Ohio, USA.

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

Chen L-J, Wegerski CJ, Kramer DJ, Thomas LA, McDonald JD, Dix KJ, Sanders JM (2011). Disposition and metabolism of cumene in F344 rats and B6C3F1 mice. *Drug Metab Dispos* 39(3):488-509.

Cushman JR, Norris JC, Dodd DE, Darmer KI, Morris CR (1995). Subchronic inhalation toxicity and neurotoxicity assessment of cumene in Fischer 344 rats. *J. Am. Coll. Toxicol.* 14:129-147.

ECB, European Chemicals Bureau (2001). European Union Risk Assessment Report: Cumene. 1st Priority List, Vol. 6. EUR 19726 EN. European Commission. Joint Research Centre.
<http://echa.europa.eu/documents/10162/c44474a0-e926-451d-9efd-810b230008f4>

EPA, Environmental Protection Agency (1997). Toxicological review of cumene. In support of summary information on the integrated risk information system. US Environmental Protection Agency, Washington DC.

EPA, Environmental Protection Agency (2000). Cumene. Hazard summary-created in April 1992; revised in January 2000. US Environmental Protection Agency, Washington DC.

Fabre R, Truhaut R, Bernuchon J, Loisillier F (1955). Toxicological studies on solvents replacing benzene. Study of isopropylbenzene or cumene. *Arch. Mal. Prof.* 16(4):285-299

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

HSDB, Hazardous Substances Database (2005). Cumene. National Library of Medicine.

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

IARC, International Agency for Research on Cancer (2012) Cumene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 101:325-348. IARC, Geneva, CH

<https://publications.iarc.fr/125>

Jenkins LJ, Jones RA, Siegel J (1970). Long-term inhalation screening studies of benzene, toluene, p-xylene and cumene on experimental animals. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 16:818-823

Kristiansen U, Hansen L, Nielsen GD, Holst E (1986). Sensory irritation and pulmonary irritation of cumene and n-propanol: mechanisms of receptor activation and desensitization. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 59(1):60-72

MAK Value Documentation (2018). Cumene. The MAK Collection for Occupational Health and Safety, Vol 3, No 4.

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/3527600418>

Nielsen GD, Alarie Y (1982). Sensory irritation, pulmonary irritation, and respiratory stimulation by airborne benzene and alkylbenzenes: prediction of safe industrial exposure levels and correlation with their thermodynamic properties. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 65:459-477.

NTP, National Toxicology Program (2009). NTP Toxicology and carcinogenesis studies of cumene (CAS No. 98-82-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). National Toxicology Program.

NTP, National Toxicology Program (2012a). Report on Carcinogens (RoC) Concept: Cumene. Aug 2012.

NTP, National Toxicology Program (2012b). Final report on the cumene

(CASRN 98-82-8) genotoxicity studies. Oct 29, 2012. US Department of Health and Human Services, Washington DC.

SCOEL Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for 2-Phenylpropane (Cumene). 2015.

Senczuk W, Litewka B (1976). Absorption of cumene through the respiratory tract and excretion of dimethylphenylcarbinol in urine. *Br J Ind Med* 33:100-105.

Smyth HF, Carpenter CP, Weil CS (1951). Range-finding toxicity data: List IV. *AMA Arch Ind Hyg and Occup Med* 4:119-122.

Tegeris JS, Balster RL (1994). A comparison of the acute behavioral effects of alkylbenzenes using a functional observational battery in mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 22:240-250.