

METILISOBUTILCETONA

VLB

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE LA METILISOBUTILCETONA

DLEP B 02

2018

VLB[®]

Indicador biológico	VLB [®]	Momento de muestreo
Metilisobutilcetona en orina	1 mg/l	Final de la jornada laboral

VLA-ED[®]: 20 ppm (83 mg/m³)

VLA-EC[®]: 50 ppm (208 mg/m³)

Notación: -

Sinónimos: Hexona, 4-metil-2-pentanona

Nº CAS: 108-10-1

Nº CE : 203-550-1

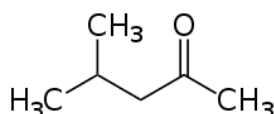
PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

A temperatura ambiente, la metilisobutilcetona (MIBC) es un líquido incoloro, volátil e inflamable con un aroma dulce característico, similar al de la acetona. La MIBC es estable en las condiciones normales de utilización. Puede reaccionar con oxidantes fuertes. La oxidación puede conducir en determinadas condiciones a la formación de peróxidos. La MIBC no ataca a los metales pero disuelve numerosos plásticos.

Peso molecular: 100,16

Fórmula molecular: (CH₃)₂CHCH₂COCH₃

Fórmula estructural:



Solubilidad: soluble en agua en la proporción de 19 mg/ml; miscible con muchos disolventes orgánicos

USOS MÁS FRECUENTES

La MIBC es un disolvente industrial que se utiliza principalmente en adhesivos, pinturas, barnices (sobre todo nitrocelulósicos), colas (acrílicas y vinílicas) y limpiadores, y que se usa asimismo como disolvente de algunos plásticos y de diversas grasas, aceites y ceras. Con frecuencia, la MIBC se utiliza combinada con otros disolventes tales como el tolueno (INRS, 2006; ACGIH, 2010).

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Los principales efectos biológicos de la MIBC son irritación de los ojos y del tracto respiratorio. Los efectos sistémicos se manifiestan como dolor de cabeza, náusea y vértigo. La neuropatía periférica que se observa después de exposición a metil-n-butilcetona no ha sido descrita después de exposición a MIBC (Hjelm *et al.*, 1990).

Absorción

La MIBC se absorbe por vía respiratoria y por vía dérmica. La inhalación es la principal ruta de entrada en el organismo en el lugar de trabajo. No se ha cuantificado la absorción oral o cutánea (INRS, 2006).

A concentraciones ambientales próximas al VLA-ED[®] (20 ppm) la absorción pulmonar en el hombre es constante, alrededor del 60% (Hjelm *et al.*, 1990) y se incrementa linealmente con la intensidad de la exposición. La cantidad absorbida está en función de la ventilación pulmonar y, por tanto, de la actividad del trabajador. Dada la solubilidad en agua de la MIBC, una cantidad importante se retiene en el tracto respiratorio superior, de donde puede pasar al sistema digestivo o

directamente a la circulación sanguínea (Fiserova-Bergerova, 1985).

Las propiedades fisicoquímicas de la MIBC sugieren que la absorción dérmica del líquido en contacto con la piel puede ser significativa. La velocidad de penetración calculada a partir del coeficiente de partición octanol-agua es 0,95 mg/cm²/hora (Fiserova-Bergerova, 1990).

Distribución

La MIBC se disuelve en la sangre tanto en humanos como en animales y se reparte por igual entre los glóbulos rojos y el plasma, donde se fija a proteínas. Las concentraciones de MIBC y sus metabolitos en plasma, hígado o pulmones están en función de la exposición después de al menos 3 horas de exposición oral o inhalatoria. La gran afinidad de la MIBC por los lípidos produce acumulación en el tejido adiposo y en tejidos ricos en lípidos como el sistema nervioso. Así, en el cerebro de ratón se alcanza un máximo 30 minutos después de una exposición por vía intraperitoneal de 5 mmol/kg, volviéndose a la normalidad a los 90 minutos (INRS, 2006).

Metabolismo

Los principales metabolitos de MIBC en cobayas son 4-hidroxi-4-metil-2-pentanona y 4 metil-2-pentanol (DFG, 1991; INRS, 2006), detectados en el suero después de aplicación intraperitoneal (ver figura 1). El 4 metil-2-pentanol puede conjugarse posteriormente con ácido sulfúrico o ácido glucurónico o eliminarse en la orina como CO₂ o metabolitos intermedios (DFG, 1991). En humanos no se han detectado estos metabolitos después de la exposición durante 3

horas a 200 mg/m³ (aproximadamente 50 ppm), siendo el límite de detección analítico 0,5 µg/l (DFG, 1991; INRS, 2006).

Eliminación

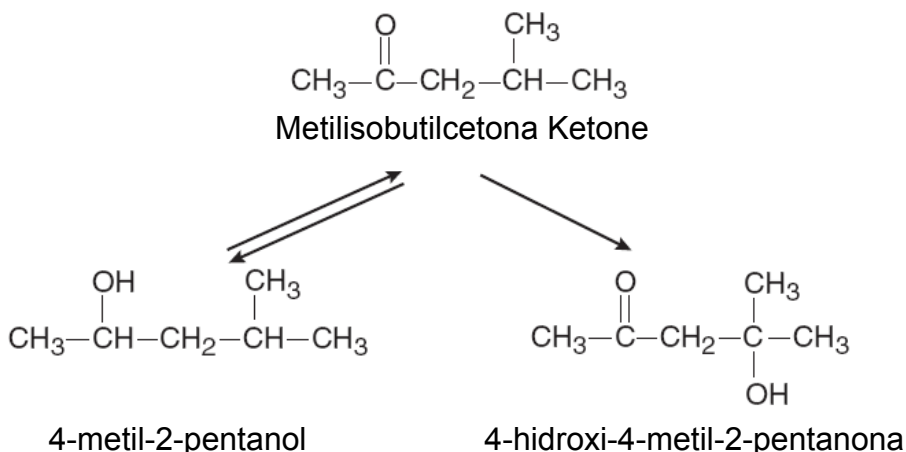
La MIBC pasa de la sangre a la orina por difusión inmediatamente desde el principio de la exposición y su concentración aumenta rápidamente hasta alcanzar un máximo al final del periodo de exposición, en que comienza a disminuir. En cobayas la vida media de

eliminación en sangre es de 66 minutos (INRS, 2006)

La vía principal de eliminación es la vía pulmonar.

La eliminación urinaria es bifásica con vidas medias de 40 minutos y 6,9 horas aproximadamente (Ogata, *et al.*, 1995).

La excreción urinaria de MIBC representa menos del 0,5% de la cantidad absorbida (Hjelm *et al.*, 1990; Kawai *et al.*, 2003).



CONTROL BIOLÓGICO

La eliminación de metabolitos en orina es tan pequeña que su determinación no es adecuada para el control biológico. Tampoco existen suficientes estudios en la bibliografía para poder utilizar la concentración en aire alveolar como indicador biológico (DFG, 1991). Tanto la concentración de MIBC en sangre como en orina se correlacionan bien con la exposición, por lo que se recomienda que el control biológico se haga utilizando la concentración de MIBC libre en orina (DFG, 1991; ACGIH, 2010).

Toma de muestras y conservación

Las muestras deben recogerse en pequeños recipientes de vidrio, que se llenarán completamente de orina, o en viales adecuados para el posterior análisis por espacio de cabeza, debiendo evitarse el contacto de la muestra con plástico o con caucho. Las muestras se toman al finalizar la exposición, una vez que el trabajador abandona la zona contaminada. Debe tenerse sumo cuidado para no contaminar las muestras, dada la facilidad con la que esto puede suceder. No es necesaria la determinación de

creatinina en las muestras (ACGIH, 2010).

Análisis

Los procedimientos que utilizan espacio de cabeza y posterior análisis por Cromatografía de Gases con detector de Ionización de Llama o Espectrometría de Masas son adecuados desde el punto de vista de sensibilidad y precisión (Hjelm *et al.*, 1990; Kawai *et al.*, 2003; Ogata, *et al.*, 1990 y 1995; Gobba *et al.*, 1997). El límite de detección, caso de utilizar GC-FID, es de 1 µg/l (Kawai *et al.*, 2003).

Establecimiento del valor límite biológico

La correlación está basada en un estudio en laboratorio (Ogata, *et al.*,

1995) con dos voluntarios expuestos durante 6 horas a concentraciones inferiores a 50 ppm de MIBC y en dos estudios de campo, uno con 36 trabajadores expuestos a una concentración de $16,7 \pm 13,4$ ppm (Ogata, *et al.*, 1990) y otro con 27 trabajadores expuestos a concentraciones entre 0,1 y 15 ppm (Kawai *et al.*, 2003). En la tabla 1 están resumidos los datos de los tres trabajos, así como las ecuaciones que se ajustan a los datos y el valor que se obtendría para el VLB[®] para una exposición de 20 ppm equivalente al VLA-ED[®]. En el trabajo de Kawai, la predicción del VLB[®] requiere una extrapolación de los datos, lo que aumentaría la incertidumbre del resultado.

A la vista de los resultados obtenidos se recomienda un VLB[®] de 1 mg/l de orina.

nº trabajadores	actividad	MIBC en aire en ppm	ecuación x = MIBC en aire (ppm) y = MIBC en orina (µg/l)	valor en orina en µg/l para VLA-ED [®] = 20 ppm	autores
2	voluntarios	< 50 ±	y = 47,3 x	946	Ogata <i>et al.</i> (1995)
36		16,7 ± 13,4	y = 32,3 x	646	Ogata <i>et al.</i> (1990)
27	fábrica de muebles	0,1 - 15	y = 29,2 x + 12,2	596	Kawai <i>et al.</i> (2003)

Tabla 1.- Establecimiento del VLB[®] de la metilisobutilcetona.

Interpretación de los resultados

La MIBC no aparece en cantidades significativas en la orina de personas no expuestas, aunque es posible encontrarla en personas que utilicen productos que pueden desprender MIBC (ACGIH, 2010).

La exposición simultánea a tolueno disminuye la concentración de MIBC en

sangre, aunque no afecta a su concentración en orina (Hjelm *et al.*, 1990; Kawai *et al.*, 2003). Si la relación entre las concentraciones de MIBC en orina y aire es muy superior a la relación VLB[®]/VLA-ED[®], hay que investigar el potencial de la exposición dérmica o la presencia de otros agentes químicos que puedan ser precursores de MIBC. Así por ejemplo, se ha comprobado que

la exposición a 4-metil-2-pentanol (metilisobutilcarbinol) a concentraciones ambientales iguales o superiores a su VLA-ED[®] (25 ppm), aumenta los niveles de MIBC en orina (ACGIH, 2010).

RECOMENDACIÓN

Se recomienda un VLB[®] de 1 mg/l en muestras de orina recogidas al finalizar la exposición. Esta concentración

equivale a 0,01 mmol/l. El indicador biológico es específico a no ser que exista exposición a 5-metil-pentanol-2 (metil-isobutil-carbinol) (ACGIH, 2010). El VLB[®] se basa en la correlación entre las concentraciones de MIBC en orina y aire, encontradas en trabajadores y en voluntarios expuestos a MIBC (ACGIH, 2010). La correlación es lineal en el rango de exposiciones habitualmente encontradas en ambientes de trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH. Documentation of the Threshold Limit Values. 2010 Supplement to the 7th edition. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH (2010).

Biotox (2012). Institut National de Recherche et de Sécurité (INRS). Base de données Biotox. 4-METHYL-2-PENTANONE. Nature du dosage : 4-Méthyl-2-pentanone urinaire. <http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/biotox.html>

DFG (1991) Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK Value Documentations, 4-Methylpentan-2.

<http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>

Fiserova-Bergerova V. Toxicokinetics of organic solvents. Scand. J. Work Environ. Health 11:7-21 (1985).

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

Gobba F. *et al.* The urinary excretion of solvents and gases for the biological monitoring of occupational exposure: a review. Sci. Total Environ 199(1-2):3-12 (1997).

Hjelm EW *et al.* Toxicokinetics and occurrence of irritative and CNS symptoms in man. Int. Arch. Occup. Environ. Health 62:19-26 (1990).

INRS (2006). Institut National de Recherche et de Sécurité. Fiche toxicologique FT 56. 4-Méthylpentan-2-one.

<http://www.inrs.fr/accueil/produits/bdd/recherche-fichetox-criteres.html>

Kawai T *et al.* Methyl isobutyl ketone and methyl ethyl ketone in urine as biological markers of occupational exposure to these solvents at low level. Int. Arch. Occup. Environ. Health 76:17-23 (2003).

Ogata M *et al.* A database for biological monitoring of aromatic solvents. In Biological monitoring of exposure to industrial chemicals. Proceedings of the United States Japan Cooperative Seminar on Biological Monitoring, pp 119-126. V. Fiserova-Bergerova, M. Ogata (Eds). American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH (1990).

Ogata M *et al.* Evaluation of exposure to solvents from their urinary excretions in workers coexposed to toluene, xylene and methyl isobutyl ketone. Appl. Occup. Environ. Hyg. 10(11):913-920 (1995).