

CLORURO DE METILO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL CLORURO DE METILO

DLEP 133

2020

VLA-ED®: 20 ppm (42 mg/m³)

VLA-EC®: -

Notación: Vía dérmica

Sinónimos: Clorometano, monoclorometano

N° CAS: 74-87-3

N° CE: 200-817-4

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El cloruro de metilo es un gas incoloro con un tenue olor dulzón que solo se nota en niveles que pueden ser tóxicos. Es más pesado que el aire y es extremadamente inflamable (ATSDR 1998).

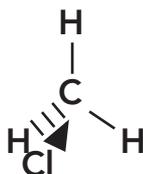
Cuando se expone a una llama abierta se produce fosgeno entre otros compuestos (ACGIH, 2001).

Soluble en alcohol, cloroformo, éter dietílico y ácido acético glacial.

Peso molecular: 50,49 g/mol

Fórmula molecular: CH₃Cl

Fórmula estructural:



Punto de ebullición:	- 23,8°C
Densidad del vapor:	2,3065 g/l (0°C, 1013 mbar)
Log P_{ow}:	0,91
Límite de explosividad:	8,1 vol.% a 17,4 vol.% (volumen en el aire)
Factor de conversión:	1 ppm = 2,09 mg/m ³ (a 20°C y 101,3 kPa) 1 mg/m ³ = 0,477 ppm
Solubilidad:	ligeramente soluble en agua, 5 g/l a 20°C

USOS MÁS FRECUENTES

La mayor parte del cloruro de metilo del ambiente (se estima que hasta un 99%) proviene de fuentes naturales y solo una pequeña cantidad procede de: la producción y uso en la industria, de vertederos de residuos municipales, la incineración de residuos municipales o industriales y del humo del tabaco.

Como resultado de esta presencia natural y antropogénica, el cloruro de metilo está siempre presente, a bajos niveles, como constituyente del aire en una cantidad aproximadamente de 500 a 700 ppt (ATSDR, 2009a).

Algunos de sus usos en la industria química son: como intermediario en la producción de siliconas, como agente metilante en la producción de plaguicidas y herbicidas, en reacciones de polimerización a bajas temperaturas, en la fabricación de adhesivos y sellantes, y como refrigerante.

Es un potente narcótico y se utilizó como anestésico local.

Actualmente casi todo el clorometano producido se utiliza como compuesto

intermedio en la síntesis de otros compuestos químicos como siliconas, metilcelulosa y compuestos de amonio cuaternario.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Efectos para la salud

Las exposiciones de corta duración a concentraciones elevadas pueden tener graves efectos en humanos, principalmente en el sistema nervioso central, incluyendo convulsiones y coma. Otros efectos incluyen mareos, visión borrosa o doble, fatiga, cambios de personalidad, confusión, temblores, movimientos descoordinados, dificultad para hablar, náuseas y vómitos. Dichos síntomas se desarrollan unas pocas horas después de la exposición y pueden persistir durante varios meses. No hay información disponible sobre los efectos crónicos del clorometano en humanos.

Toxicocinética

El clorometano puede entrar al organismo, fundamentalmente, a través de

los pulmones. El 39% de clorometano inhalado no se metaboliza y se elimina mediante el aire exhalado. El resto se metabolizará, eliminándose por la orina (SCOEL, 2016).

En general, el clorometano se absorbe fácilmente a través de los pulmones y se metaboliza rápidamente en el organismo, tanto en humanos como en animales. La mayor parte se metaboliza de forma rápida. En humanos, el 29% de lo absorbido se exhala durante la primera hora. En ratas, después de una inyección subcutánea, durante 120-135 minutos cerca del 27% se exhala sin metabolizar; el 70% se metaboliza en 20-330 min. En perros, el 80% de la dosis administrada mediante inyección intravenosa desaparece de la sangre muy rápidamente y un total del 90% en la primera hora (SCOEL, 2016).

Estudios en humanos

En humanos parece haber diferencias genéticas en la capacidad de metabolización del clorometano. En la parte de la población que "metaboliza" se produce una conversión enzimática a S-metilglutathione que no se produce en los que "no metabolizan". Esta etapa de conjugación no se lleva a cabo en ratas, ratones, cerdos, ovejas, ganado y monos rhesus. Los eritrocitos de personas que sí llevan a cabo la conjugación contienen una isoenzima de glutathione transferase con una especificidad elevada para sustratos C1 y C2, tales como los metil haluros (cloruro o bromuro de metilo, diclorometano) y óxido de etileno (SCOEL, 2016). Esta isoen-

zima se identificó más tarde como la glutathione-S-transferase theta 1 humana (GSTT1-1) (Bolt and Thier, 2006).

Los estudios analizados (SCOEL, 2016) muestran que la población humana puede dividirse en grupos: los que metabolizan rápidamente, los "metabolizadores medios" y los que no metabolizan, de acuerdo con el polimorfismo genético de la enzima GSTT1-1.

Se han estudiado estas poblaciones para investigar cómo afecta el polimorfismo genético de la glutathione transferase T1 al metabolismo y a la disposición del clorometano en humanos, utilizándose un modelo de dos compartimentos con dos vías de eliminación, correspondientes a la exhalación y metabolismo, que se ajustaron a los datos experimentales (Löf *et al.*, 2000). La conclusión es que el fenotipo GSTT1 parece ser el único determinante del metabolismo del clorometano en humanos; de forma que los individuos sin actividad de la glutathione transferase no metabolizan este compuesto, mientras que los que tienen una elevada actividad absorben más clorometano, presentan un elevado aclaramiento metabólico, con una disminución rápida después de la exposición así como de la cantidad exhalada. Como la frecuencia de aparición de GSTT1 sin actividad varía sustancialmente entre los distintos grupos étnicos, se esperan grandes diferencias en la población respecto a la toxicocinética de este compuesto.

El polimorfismo genético descrito en cuanto a la actividad GSTT-1 dificulta la

utilización de los metabolitos excretados en orina para el control biológico de los trabajadores expuestos a clorometano, ya que conduce a grandes diferencias interindividuales tanto en el compuesto sin metabolizar en aire exhalado como de los metabolitos. Por tanto, actualmente no se recomienda ningún indicador biológico.

Estudios en animales

La principal ruta metabólica es la conjugación del clorometano con glutatión mediante la GST. Primero se forma S-metil glutatión que pasa a S-metilcisteína y después da lugar a metanotiol.

Otra parte importante del clorometano se elimina en el aire exhalado.

En pequeña cantidad, mediante citocromo P-450, se produce formaldehído como producto intermedio. El formaldehído puede oxidarse a ácido fórmico y así ser eliminado en la orina. El carbono del formaldehído también puede integrarse en las macromoléculas biológicas o pasar a CO_2 y ser eliminado en el aire exhalado.

Se ha cuantificado la concentración de formiato en sangre y orina de ratas expuestas a clorometano con objeto de determinar si el formiato es un metabolito, y caracterizar su papel tanto en el metabolismo completo como en la toxicidad del clorometano.

Ratas expuestas hasta 10.000 ppm de CH_3Cl presentan concentraciones de formiato en orina y sangre que no son significativamente mayores que las de ratas no expuestas. La concentración

de formiato sí aumenta después de una inyección intraperitoneal de solo 25 mg de metanol por Kg. Sin embargo, en ratas pretratadas con óxido nítrico – inhibidor del metabolismo folato-dependiente a formiato, al igual que el metotrexato – una exposición posterior a CH_3Cl conduce a concentraciones elevadas de formiato en sangre y orina comparables a las producidas tras la administración de 10 mg/kg de metanol en ratas pretratadas con N_2O . La incorporación de ^{14}C , procedente de clorometano marcado inhalado, a macromoléculas de los tejidos estuvo fuertemente inhibida por pretratamientos tanto de metotrexato como de óxido nítrico, y el metabolismo de $^{14}\text{CH}_3\text{Cl}$ a $^{14}\text{CO}_2$ se suprimió prácticamente debido a la combinación de pretratamiento con óxido nítrico e inyección intraperitoneal de formiato sódico. Los resultados indicaron, por tanto, que el clorometano en ratas se metaboliza a formiato, que posteriormente se metaboliza, mediante una vía dependiente del folato, para finalmente incorporarse a macromoléculas de los tejidos o bien oxidarse a CO_2 . El formiato no se acumula en condiciones normales de exposición, lo que sugiere que la toxicidad del CH_3Cl no se debe a la presencia de formiato (Kornbrust, 1982).

Estudios posteriores indicaron que la disminución de la concentración de glutatión debida a la exposición a CH_3Cl puede ser un componente importante de la toxicidad de clorometano. Incluso a la menor concentración estudiada por estos autores, 100 ppm, se observó

una disminución significativa de la concentración de glutatión en hígado de ratones; esto no sucede, sin embargo, en el hígado de ratas, lo que es concordante con la menor sensibilidad de las ratas en comparación a los ratones. La disminución de los niveles de glutatión en hígado, aunque no está directamente relacionada con el daño hepático, puede aumentar la susceptibilidad a otros agentes que también utilizan esta vía metabólica de conjugación con glutatión. Además, el glutatión también está implicado en numerosos procesos metabólicos y de transporte que son críticos para la viabilidad de las células. En particular, la acción de la glutatión peroxidasa para suprimir las reacciones de peroxidación de lípidos (estrés oxidativo) puede ser importante para mantener la integridad de la membrana (Kornbrust and Bus, 1984).

Por el contrario, la conversión oxidativa de clorometano a formaldehído, mediante el citocromo P-450, se considera una vía metabólica minoritaria.

Los efectos neurotóxicos y posiblemente la toxicidad hepática o renal del cloruro de metilo puede atribuirse al metabolito metilmercaptano (metanotiol) o bien a la disminución de GSH (Kornbrust and Bus, 1983).

Toxicidad aguda

Estudios en humanos

Hay muchas descripciones en la bibliografía de casos de envenenamiento por clorometano, en gran parte producidos por fugas cuando se utilizaba este com-

puesto como agente refrigerante.

En primer lugar, se producen síntomas pre-narcóticos (dolor de cabeza, mareo, confusión, adormecimiento) y efectos gastrointestinales (náusea y vómitos) y, después de un intervalo de tiempo (0-2 días) sin síntomas, se producen los efectos neurotóxicos, tales como cambios en la personalidad, originados por cambios orgánicos en el cerebro, temblores, espasmos, hipo y parálisis transitoria. También se pueden producir efectos en los ojos, como estrabismo, trastornos en la acomodación visual, visión doble, etc. de forma semejante a los de la intoxicación por metanol.

Las observaciones iniciales también indican efectos en el corazón, como daño miocárdico, con cambios característicos en el electrocardiograma; en el hígado, agrandamiento, ictericia, parámetros patológicos de la función hepática y degeneración focal del parénquima; en el riñón, síntomas de nefritis y cambios histopatológicos, como congestión, hemorragia, degeneración focal y necrosis tubular y en los pulmones, hipere-mia, congestión y hemorragia (SCOEL, 2016).

Cuando una intoxicación por clorometano no es letal, las lesiones en el sistema nervioso central y en los órganos parenquimatosos pueden ser reversibles por completo.

En el estudio de Löf *et al.* (2000) con el uso de una cámara de exposición, 24 voluntarios estuvieron expuestos a 10 ppm de clorometano durante 2 horas. Los individuos no experimentaron irri-

tación ni efectos en el sistema nervioso central.

Toxicidad crónica

Estudios en humanos

En un estudio de 4 meses de duración, con concentraciones medias de clorometano en el lugar de trabajo de 30 ppm y concentraciones máximas de hasta 440 ppm, no se observaron síntomas de toxicidad. En otra fábrica donde los trabajadores (n=9) estuvieron expuestos a mezclas de clorometano y clorofluorocarbonos a concentraciones ambientales entre 26 y 1.500 ppm, se quejaron de síntomas como debilidad, embriaguez, inestabilidad, falta de concentración y efectos en la lengua. A concentraciones entre 2 y 500 ppm, 141 personas indicaron que "estaban libres de síntomas" (SCOEL, 2016).

Estudios en animales

En un estudio de toxicidad subaguda en ratones, Landry *et al.* (1985) evaluaron la relación entre la duración de la exposición a clorometano y la neurotoxicidad. Se expusieron ratones hembra C57BL/6 a clorometano durante 11 días, de forma continua (22 horas/día) a 15, 50, 100, 150 o 200 ppm, o intermitentemente (5,5 horas/día) a 150, 400, 800, 1.600 o 2.400 ppm. Se eligieron los ratones debido a su particular sensibilidad a la neurotoxicidad del clorometano. Los niveles de efectos no observables para exposiciones continuas e intermitentes fueron casi proporcionales a la concentración de exposición

multiplicada por la duración, pero la curva dosis-efecto fue mucho más pronunciada para los ratones expuestos continuamente. La degeneración de la capa de células granulares del cerebelo se observó en ratones expuestos continuamente a 100 ppm y en ratones expuestos intermitentemente a 400 ppm de clorometano. Este efecto histopatológico se observó en concentraciones más bajas que una disminución en el rendimiento de la carrera de varilla giratoria. No se observaron efectos (histológicos o funcionales) de neurotoxicidad en ratones expuestos a 50 ppm de forma continua o a 150 ppm de forma intermitente. La exposición continua produjo la lesión cerebelosa con menos efecto en otros tejidos que la exposición intermitente. En ratones expuestos a 2.400 ppm de forma intermitente, hubo efectos renales y hematopoyéticos, además de una degeneración relativamente leve de la capa de células granulares del cerebelo. Los ratones expuestos a 2.400 ppm desarrollaron hemoglobinuria, aparentemente como resultado de una hemólisis intravascular. Para la exposición diaria intermitente y basado en el daño del cerebelo, el estudio es indicativo de un NOAEC de 150 ppm y un LOAEC de 400 ppm de clorometano.

Genotoxicidad

Los resultados disponibles de estudios a corto plazo sugieren que el clorometano tiene una actividad alquilante directa débil, que se puede demostrar in

vitro. Es considerablemente más débil que el bromuro de metilo o el yoduro de metilo. In vivo, tales efectos se observan solo después de dosis extremadamente altas y tóxicas de la sustancia.

No se dispone de datos en humanos

Carcinogenicidad

Los datos disponibles sobre la carcinogenicidad del clorometano son estudios en ratones y ratas.

En un estudio combinado, ratas Fischer 344 y ratones B6C3F1 (12 animales por sexo y por dosis) fueron expuestos a 0, 50, 225 y 1.000 ppm, durante 6 horas/día, 5 días/semana, durante 2 años (EPA, 2001). Las necropsias provisionales planificadas de animales de experimentación se completaron a los 6, 12, 18 y 24 meses después del inicio de la exposición. Como resultado de la alta mortalidad relacionada con el compuesto en el grupo de dosis altas de ratones, el sacrificio programado a los 24 meses se llevó a cabo después de 21 o 22 meses de exposición.

Las lesiones neoplásicas se detectaron solo en ratones machos. Se observaron hiperplasia tubuloepitelial renal y cardiomegalia en ratones machos expuestos a 1.000 ppm durante 12 meses y progresaron en severidad y prevalencia a lo largo del estudio. Se observó un aumento significativo en los tumores renales en ratones machos de 1.000 ppm sacrificados o muriendo entre 12 y 21 meses, incluyendo adenoma cortical renal, adenocarcinoma cortical renal,

cistadenoma papilar, y cistadenoma tubular. En el sacrificio terminal a los 24 meses, la única neoplasia renal observada a concentraciones inferiores a 1.000 ppm ocurrió en dos ratones machos de 225 ppm. Sin embargo, este efecto no fue estadísticamente significativo. Los quistes corticales renales se observaron predominantemente en ratones en el grupo de 1.000 ppm, mientras que los microquistes se observaron con mayor frecuencia en los 50 ppm a los 24 meses en comparación con los machos de control. Ambas frecuencias fueron diferentes de los controles pero no fueron estadísticamente significativas y no se produjeron de una manera dependiente de la dosis.

La neoplasia no se encontró en ningún otro órgano en los ratones B6C3F1 macho ni en ratones hembra o ratas de ningún sexo.

Por lo tanto, 225 ppm se consideró el NOAEC para la carcinogenicidad en ratones macho y 1.000 ppm para ratas y ratones hembra. Los resultados indicaron formación de tumores específicos a la especie y al sexo después de la exposición al clorometano.

RECOMENDACIÓN

El principal efecto tóxico del clorometano es su neurotoxicidad, fundamentalmente del sistema nervioso central. Este efecto se ha observado en animales de experimentación y, también en algunos casos, en humanos. En un estudio de toxicidad subaguda en hem-

bras de ratón se identificó un NOAEC de 150 ppm y un LOAEC de 400 ppm, que se basan en efectos tanto funcionales como morfológicos. En estos experimentos se escogió una cepa de ratones, C57BL/6, con mayor susceptibilidad a la neurotoxicidad inducida por el clorometano.

El clorometano es débilmente mutagénico en estudios in vitro; in vivo, sin embargo, los efectos genotóxicos solo se observan a dosis elevadas, que ya son tóxicas. No hay evidencia de la alquilación del DNA in vivo. La razón más probable de esta discrepancia es la rapidez del metabolismo del clorometano in vivo. El estudio de carcinogenicidad llevado a cabo durante 2 años en ratas F-344 y ratones B6C3F1 reveló la formación de tumores renales pero solo en el grupo de ratones expuestos a las mayores concentraciones, 1000 ppm. Esta es la razón de la clasificación como cancerígeno de categoría 2 (H351). Sin embargo, se puede concluir que la formación de estos tumores no permite una extrapolación a la situación de trabajadores expuestos.

Basándose en todos estos datos, el NOAEC obtenido experimentalmente de 150 ppm se usa como base para

la obtención de un VLA basado en la neurotoxicidad, sin necesidad de ajustarlo con estudios de mayor duración (ya que estos últimos conducen a valores NOAEC incluso mayores). No hay indicación de efectos genotóxicos o cancerígenos a estos niveles o a niveles inferiores. Partiendo de 150 ppm para una cepa de ratones particularmente susceptible y teniendo en cuenta las diferencias en susceptibilidad entre las especies y también las posibles variaciones interindividuales en humanos, el valor propuesto es de 20 ppm.

Algunas observaciones en trabajadores expuestos proporcionan un elevado grado de confianza en que este VLA es realmente seguro. Un VLA de 20 ppm es también coherente con los resultados de Löf *et al.*, (2000) de que no se observa irritación ni efectos sobre el sistema nervioso central en voluntarios expuestos a una concentración de clorometano de 10 ppm durante dos horas.

Por tanto, se recomienda un límite de exposición profesional de 20 ppm para la exposición diaria. No hay información para recomendar un valor para exposiciones de corta duración.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH, American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices. 2001.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for chloromethane. ATSDR, Atlanta, GA. 1998. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp106.pdf>

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (2009). Addendum to the toxicological profile for chloromethane. ATSDR, Atlanta, GA.

<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=587&tid=109>.

Bolt HM, Thier R (2006). Relevance of the deletion polymorphisms of the glutathione S-transferases GSTT1 and GSTM1 in pharmacology and toxicology. *Curr Drug Metab* 7(6):613-628.

Kornbrust DJ, Bus JS (1982). Metabolism of methyl chloride to formate in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 65:135.

Kornbrust DJ, Bus JS (1983). The role of glutathione and cytochrome P-450 in the metabolism of methyl chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 67:246.

Kornbrust DJ, Bus JS (1984). Glutathione depletion by methyl chloride and association with lipid peroxidation in mice and rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 72:388.

Landry TD, Gushow TS, Langvardt PW, Wall JM, McKenna MJ (1983). Pharmacokinetics

and metabolism of inhaled methyl chloride in the rat and dog. *Toxicol Appl Pharmacol* 68:473.

Löf A, Johanson G, Rannug A, Warholm M (2000). Glutathione transferase T1 phenotype affects the toxicokinetics of inhaled methyl chloride in human volunteers. *Pharmacogics* 10(7):645-653.

SCOEL/REC/114 Methyl bromide. Adopted October 2004. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

SCOEL/REC/191 Chloromethane. Adopted 6 July 2016. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits.

Substance Evaluation Conclusion as required by REACH Article 48 and evaluation report for Chlorometane. 2017.

<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals>

US EPA, United States Environmental Protection Agency (2001). Methyl chloride (CASRN 74-87-3). In: Integrated Risk Information System (IRIS).

<https://www.epa.gov/iris>