

# DIACETILO

VLA

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

DLEP 126

2019

**VLA-ED®:** 0,02 ppm (0,07 mg/m<sup>3</sup>)

**VLA-EC®:** 0,10 ppm (0,36 mg/m<sup>3</sup>)

**Notación:** -

**Sinónimos:** 2,3-butanodiona, dimetilglioxal, dimetil dicetona, 2,3-dicetobutano

**Nº CAS:** 431-03-8

**Nº CE:** 207-069-8

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

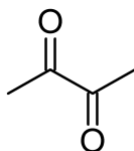
El diacetilo es un líquido de color verde a amarillo; el vapor es más denso que el aire. Es miscible en etanol, éter y acetona.

**Factor de conversión:** 1 ppm = 3,58 mg/m<sup>3</sup>  
(20°C, 101,3 kPa)

**Peso molecular:** 86,09

**Fórmula molecular:** C<sub>4</sub>H<sub>6</sub>O<sub>2</sub>

**Fórmula estructural:**



**Solubilidad en agua:** 200 g/l a 25°C

**Punto de fusión:** -2,4°C

**Punto de ebullición:** 88 °C

<b>Presión de vapor:</b>	7,6 kPa a 25°C
<b>Densidad:</b>	0,99 g/cm <sup>3</sup> a 20°C
<b>Punto de inflamación:</b>	6°C
<b>Límite de explosividad:</b>	2,4% – 13% (concentración en aire)
<b>Log P<sub>ow</sub>:</b>	-1,34

## USOS MÁS FRECUENTES

El diacetilo es un producto natural que se encuentra en productos alimenticios, las hojas de laurel y otros aceites vegetales, cerveza, café, mantequilla y vinagre. En mamíferos es un metabolito del acetaldehído. Se sintetiza industrialmente y se usa como aromatizante artificial en alimentos congelados y snacks (palomitas de microondas y chips de patatas o de maíz), en alimentos procesados y bebidas de confitería, panadería, lácteos, aderezos de ensaladas, salsas o adobos. Se usa para dar un sabor a mantequilla a los alimentos. También se utiliza como reactivo en síntesis químicas y como conservante antimicrobiano.

La exposición está muy extendida en los trabajadores que manejan el diacetilo líquido, potencialmente expuestos a vapores, humos o adsorbido sobre partículas. Se han observado niveles altos de exposición con efectos adversos para la salud en la fabricación de palomitas para microondas, proceso en el que se usa en grandes cantidades.

También se ha encontrado diacetilo en el humo de los cigarrillos y en las partículas PM 2,5 de los humos de escape de los vehículos.

## Exposición laboral

En una fábrica de producción de palomitas para microondas, en Missouri, ocho trabajadores desarrollaron una severa bronquiolitis obliterante, en cuatro casos se consideró el trasplante pulmonar. Para identificar la causa, NIOSH hizo un estudio médico y de evaluación de la exposición. Estos estudios mostraron una prevalencia de obstrucción fija de las vías aéreas entre los empleados continuos 3,3 veces superior a la esperada. En las mediciones ambientales utilizaron el método de NIOSH (Kreiss *et al.*, 2002). Se vio que los trabajadores de las áreas de producción estaban expuestos a partículas (en gran medida sal y aceite / aerosoles de aceites) y a una serie de vapores orgánicos provenientes de los aromatizantes (Kullman *et al.*, 2005). Se detectaron unos 100 compuestos mediante un análisis cualitativo de compuestos orgánicos volátiles en aire en la zona de preparación de palomitas para microondas. El diacetilo era la cetona predominante en la planta y estaba presente en unas concentraciones desde niveles inferiores al LOD hasta 98 ppm. En la zona de mezcla de microondas es donde los niveles fueron más altos: la media de 10 muestras fue de 37,8

ppm (SD 27,6 ppm) y la media de acetoina de 3,9 ppm (SD 4,3 ppm) (Kullman *et ál.*, 2005). Además de diacetilo, había otras cetonas que se utilizan en los aromatizantes: 2,3-pentanodiona, 2,3-hexanodiona y 2,3 heptanodiona (Day *et ál.*, 2011).

Posteriores estudios realizados por NIOSH muestran que los síntomas respiratorios y la obstrucción de las vías respiratorias son más frecuentes en la zona de mezcladores de aromatizantes y aceites en trabajadores de larga duración y en la zona de embalaje cerca de tanques no aislados de aceite y aromatizantes (Kanwal *et ál.*, 2006). Incluso se observaron exposiciones pico relacionadas con el riesgo de daño pulmonar, mientras que las exposiciones promedio de 8 h eran bajas, incluso 0,02 ppm, en zonas de trabajo donde se produjeron bronquiolitis obliterantes en trabajadores que mezclan aromas de mantequilla con aceite caliente (Kanwal *et ál.*, 2006; Kreiss, 2007). En este caso, los valores pico superaron los 80 ppm (Kanwal *et ál.*, 2006). En los procesos de la fabricación de aromas, la mezcla de productos en polvo o líquidos da lugar a niveles más altos de exposición (Martynty *et ál.*, 2008).

En las plantas de palomitas de maíz, la exposición en la sala de mezclas se caracteriza por concentraciones elevadas y concentraciones pico debido a las operaciones de mezclado por lotes de los ingredientes aromatizantes, los cuales comprenden aceite de soja, sal, aroma de mantequilla y colorantes. Las operaciones de mezcla con los aromas son la fuente principal de liberación de gases y

vapores orgánicos. En la cadena de envasado, las palomitas y los aromatizantes se añaden automáticamente en las bolsas de palomitas; después se sellan las bolsas, se etiquetan y se cierran de forma automática. (Kullman *et ál.*, 2005). Por lo tanto, las exposiciones pico son más comunes en la sala de mezclas, mientras que las exposiciones en la cadena de envasado son mucho más uniformes.

En la planta de Missouri entre 2001 y 2003 se establecieron los controles de la exposición obteniendo niveles de exposición más bajos (Harber *et ál.*, 2006). En la sala de mezclas, la concentración media de diacetilo se redujo de 38 ppm en 2001 a 0,46 ppm en el año 2003; en la de empaquetado, la concentración media se redujo de 1,69 hasta 0,002 ppm (NIOSH, 2003); otro informe indica que la reducción en la mezcla fue de 462 a 0,97 mg/m<sup>3</sup> (Pendergrass, 2004).

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El diacetilo reacciona con el grupo guanidina de la arginina formando cadenas abiertas o aductos ciclados que pueden dar una respuesta específica de autoanticuerpos (Mathews *et ál.*, 2010). También el diacetilo puede reaccionar con cisteína y formar derivados cíclicos (tiazol, tiazolina, oxazol y pirazina) (Marchand *et ál.*, 2011).

El diacetilo puede causar la reticulación de proteínas y aductos de ADN (Kovacic y Cooksy, 2010).

## **Toxicocinética**

### ***Estudios en humanos***

En base a su estructura y propiedades físico-químicas se puede predecir que la sustancia se absorbe fácilmente, se distribuye ampliamente, se metaboliza y se excreta. La principal vía de exposición se prevé que sea por inhalación. No hay datos toxicocinéticos en humanos.

Basándose en los cálculos de permeación realizados por CDC, el diacetilo se absorbe fácilmente a través de la piel; se estima un rango entre 0,014 y 0,173 mg/h/cm<sup>2</sup>, que se correspondería con 28-346 mg/h para 2000 cm<sup>2</sup>.

### ***Estudios en animales***

Se administró una dosis única de diacetilo marcado radiactivamente [<sup>14</sup>C] a ratas macho Ficher 344 de 1,58, 15,8 y 158 mg/kg (0,0184, 0,184 y 1,84 mmol/kg) con una sonda gástrica. A las 72 h el porcentaje exhalado fue: 82,0%, 72,7% y 54,3% de la dosis, respectivamente, como CO<sub>2</sub>. La excreción en orina fue 6,86%, 15,7% y 34,1%, respectivamente. A dosis altas, el porcentaje eliminado como compuestos orgánicos volátiles en el aliento y en las heces fue muy bajo, con un máximo de 0,8 y 2,25, respectivamente. En todos los niveles, el diacetilo se metaboliza y excreta rápidamente.

La excreción de radiactividad en orina, heces y aliento representan el 86%-87% de la dosis total recuperada en 24 h (RTI, 1997).

## **Toxicidad aguda**

### ***Estudios en humanos***

La exposición a altas concentraciones puede causar depresión del sistema nervioso central (IPCS, 2007).

La evidencia de que la bronquiolitis obliterante podría estar relacionada con la inhalación de aromatizantes usados en la elaboración de palomitas de maíz fue publicado por primera vez en 2002 (Kreiss K, *et al.*). El diacetilo también se ha utilizado fuera de EE UU; en Gran Bretaña fue donde se detectó un caso de un trabajador en una fábrica de patatas fritas que desarrolló de forma aguda una bronquiolitis obliterante; estos estudios muestran que no todos los casos de obstrucciones fijas de las vías respiratorias son el resultado del enfisema y el tabaquismo (Hendrick, 2008)

En abril del 2005, un trabajador de 36 años, no fumador y con función pulmonar normal, tuvo que preparar de forma urgente un producto aromatizante que contenía diacetilo y trabajó con la mezcla caliente durante varias horas en un día, a diferencia del trabajo que realizaba con aromatizantes que era de unos 30 minutos. Al final de la jornada los ojos se le pusieron rojos y doloridos, posteriormente se le formó una secreción conjuntival pegajosa y necesitó tratamiento con esteroides y antihistamínicos durante varios días. Aunque a los 3 meses tenía una espirometría normal, las mediciones después de 9 meses, por ejemplo, la del flujo espiratorio forzado entre 25% y 75% de la capacidad vital forzada (FEF<sub>25-75</sub>) fue un 30% respecto al valor esperado, se relacionaron con una obstrucción fija

de gravedad moderada, siendo la exposición a diacetilo la explicación más probable (Hendrick, 2008).

### **Estudios en animales**

#### *Inhalación*

En un estudio con ratas expuestas durante 4 h, a 2.250, 5.200 o 23.900 ppm, todas murieron a las dos concentraciones más altas, con evidencia de daños en el tracto respiratorio. Se estimó una CL<sub>50</sub> de 2.250-5.200 ppm.

En otro ensayo, Hubbs *et ál.* estudiaron la toxicidad aguda por inhalación en ratas. Se les practicó la autopsia a las 18-20h. La exposición a vapores de diacetilo dio lugar a inflamación de nariz, laringe, tráquea y bronquios. Los bronquios estaban afectados a concentraciones de diacetilo de 294,6 ppm o mayores; tráquea y laringe, a partir de 224 ppm. Obtuvieron un NOAEC de 92,9 ppm (Hubbs *et ál.*, 2008).

### **Irritación y corrosividad**

#### **Estudios en humanos**

En fábricas de palomitas de maíz, los trabajadores expuestos a aromatizantes de mantequilla manifestaron irritación en ojos, piel y nasal (NTP, 2007). Las concentraciones de diacetilo medido en una planta alcanzaron hasta 98 ppm. También en otra planta donde los niveles más altos fueron de 1,1 ppm manifestaron estos síntomas (Kanwal y Martin, 2003).

### **Estudios en animales**

En conejos se ha comprobado que es irritante ocular y de la piel (NTP, 2007).

En un estudio para examinar la irritación sensorial con ratones, se los expuso durante 2 h y se observó una respuesta dependiente de la concentración en todas las partes de las vías respiratorias (Larsen, 2009). La respuesta fue de corta duración con un valor RD<sub>50</sub> de 966 ppm en la primera parte (0-10 min) del periodo de exposición. Más tarde, se producía limitación del flujo aéreo e irritación pulmonar. Los valores NOAEC para cada efecto estaban por encima de 100 ppm, los autores estimaron que, en humanos, el inicio de la irritación sensorial se producía por encima de 20 ppm. Los autores también observaron que exposiciones repetidas, en ratones, a altos niveles de diacetilo disminuían la señal de aviso de irritación sensorial, lo que sugiere que los efectos irritantes del diacetilo pueden ser particularmente insidiosos (Larsen, 2009).

### **Sensibilización**

#### **Estudios en humanos**

En un ensayo con voluntarios se les aplicó en parche cerrado durante 48 h una dilución de diacetilo en vaselina al 2%. No se observó irritación ni reacción de sensibilización (NTP, 2007).

### **Toxicidad por dosis repetidas**

#### **Estudios en humanos (inhalación)**

La exposición a humos y/o vapores de aromatizantes de mantequilla durante la

fabricación de alimentos se ha asociado con el desarrollo de diversas enfermedades respiratorias. A varios empleados se les diagnosticó con una forma grave conocida como bronquiolitis obliterante.

La bronquiolitis obliterante es una enfermedad de obstrucción irreversible que produce un estrechamiento de la luz bronquial.

Debido a que la bronquiolitis obliterante es poco frecuente, algunos trabajadores expuestos a diacetilo podrían haber sido mal diagnosticados con asma, bronquitis, enfisema y/o neumonía. La pérdida de la función pulmonar asociada a bronquiolitis obliterante es, por definición, permanente y en algunos casos puede originar la muerte (Egilman *et ál.*, 2007) o ser necesario un trasplante pulmonar.

En 1994 se observó un caso de bronquiolitis obliterante en un trabajador de envasado de palomitas de maíz de microondas (Kreiss *et ál.*, 2002). Otros casos de bronquiolitis obliterante o de enfermedad pulmonar obstructiva se han diagnosticado en otras plantas de palomitas, incluyendo al menos 3 muertes (IUF, 2007; Kreiss *et ál.*, 2002; NTP, 2007).

En una planta de producción de palomitas de maíz de Missouri, en 2000, NIOSH evaluó un grupo 135 trabajadores. Presentaban un tasa 2,6 veces mayor que la esperada de tos crónica y dificultad para respirar, de acuerdo con los datos nacionales. Así mismo, la tasa de asma y bronquitis crónica diagnosticadas eran 2 veces la tasa esperada. En general, los trabajadores tenían 3,3 veces la tasa esperada de obstrucción de las vías respiratorias; entre los que nunca habían

fumado tenían 10,8 veces la tasa esperada. Los trabajadores que participaban directamente en la producción de la palomitas presentaban tasas superiores de dificultad para respirar al hacer esfuerzos y problemas de la piel que aparecieron al empezar a trabajar en la planta (Kreiss, 2002). Los trabajadores estaban expuestos a otros vapores orgánicos, los detectados fueron, además de diacetilo, metiletilcetona, acetoína, metilheptilcetona y ácido acético. El diacetilo era la cetona predominante en la planta, los niveles de concentración iban desde <LOD (< 0,01 ppm) hasta 98 ppm, con un valor medio de 8,1 ppm. En la sala de mezclas el 40% desarrolló un síndrome de bronquiolitis obliterante, (5/13), con una concentración media de 32 ppm, y unas concentraciones pico de 1.230 ppm. Mientras que en la zona de envasado, la exposición media fue de 2 ppm, la bronquiolitis obliterante la desarrolló el 3%-4% (4/121). También se registró una disminución de la función pulmonar. Existe una fuerte relación entre la exposición acumulada estimada a diacetilo y la prevalencia y el grado de obstrucción de vías respiratorias (IUF 2007; Kreiss *et al.*, 2002). Se producía una reducción del 4,5 % de FEV1 en el segundo cuartil (0,65-4,5 ppm-años), seguido de 8,9% y 12,5 % en el tercer cuartil (4,5-11 ppm-años) y en el cuarto ( $\geq 11$  ppm-años), respectivamente. Kreiss *et al* (2002) concluyeron que las tasas excesivas de enfermedades pulmonares y alteraciones de la función pulmonar, así como la relación entre la exposición y los resultados en estos trabajadores, indican que desarrollaron una bronquiolitis obliterante provocada por la inhalación de aromas de mantequilla. De este estudio se deriva un

NOAEC de exposición acumulada de 0,65 ppm-años (las mediciones están sin corregir el error cometido con la aplicación del método NIOSH 2557). En esta planta la duración media del empleo fue de 3,4 años (rango: 0,1-17,6).

En la planta de Missouri (Kanwal *et ál.*, 2011) realizaron un estudio más reciente para ver la relación exposición-respuesta. Realizaron 8 encuestas en el periodo de noviembre de 2000 a julio de 2003. Para las mediciones ambientales utilizaron el método NIOSH 2557 y los resultados se corrigieron cuando los niveles eran superiores al LOD. Los trabajadores se dividieron en dos grupos: los que comenzaron a trabajar antes de implementar las medidas de control, en noviembre de 2000 (grupo 1, n = 146 con 6 años de empleo en la última encuesta), y los que empezaron después de esa fecha (grupo 2, n= 227 con 6 meses de empleo en la última encuesta). En las mezcladoras, los valores medios (y máximos) de exposición en 2000, 2001, 2002 y 2003 fueron: 57 (147), 11 (109), 5 (17) y 1,6 (13) ppm, respectivamente; en los operarios de las máquinas de empaque: 2,8 (8,1), 1,7 (4,6), 0,6 (1,6) y <0,004 (0,007) ppm, respectivamente; y en el laboratorio de control de calidad: 0,8 (1,5), 1,0 (3,5), 0,3 (0,7) y < 0,1 (0,5) ppm, respectivamente. En este estudio se observó que en los dos grupos no había cambios estadísticamente significativos en la prevalencia de la obstrucción de las vías respiratorias o en el porcentaje medio de FEV<sub>1</sub> previsto de la primera a la última prueba en ninguno de los dos grupos. En los trabajadores de las mezcladoras las prevalencias fueron 80% (4/5) y 0% (0/4) en grupo 1 y grupo 2, respectivamente. En el laboratorio,

25% y 0%. A partir de este estudio, es evidente que la disminución en la función pulmonar asociada a diacetilo es más notable en el grupo 1; la función pulmonar en este grupo se mantuvo casi sin cambios a lo largo del tiempo, de acuerdo con el proceso de una enfermedad pulmonar irreversible (Kanwal *et ál.*, 2011).

En 2005-2006 se realizó un estudio transversal en otras cuatro plantas de palomitas de maíz de microondas, (Lockey *et ál.*, 2009), en un total de 725 trabajadores (400 varones no asiáticos, 52 asiáticos, 208 mujeres no asiáticas y 65 asiáticas). Los niveles de exposición fueron similares en las cuatro plantas, excepto en las mezcladoras. En los cuatro grupos, los expuestos en mezcladoras fueron 24, 7, 8 y 0 antes de usar equipos filtrantes motorizados (conocidos por sus siglas en inglés PAPR, *Powered Air Purifying Respirator*) y 16, 1, 3 y 0 después de introducir los PAPR. En base a la distribución de las exposiciones, la exposición acumulada a diacetilo se dividió en niveles altos ( $\geq 0,8$  ppm-años) y bajos ( $<0,8$  ppm-años). Las mediciones personales se hicieron con el método NIOSH 2557, sin corregir, por lo que están subestimados. Los niveles de exposición medios fueron similares en las cuatro plantas (0,014 – 0,074 ppm). Mientras que en las mezcladoras, antes de introducir los PAPR, fue muy superior (0,057 – 0,86 ppm), después de su incorporación (0,014 – 0,044), ya son unos niveles similares a las otras zonas. Los trabajadores expuestos a las concentraciones más elevadas habían disminuido su FEV<sub>1</sub>, respecto al valor normal en población de EE UU, tanto en varones no asiáticos (-10,3 %) como en asiáticos (-12,7 %). La

disminución de FEV<sub>1</sub> solo se asocia con las exposiciones  $\geq 0,8$  ppm-años. Este valor de corte se ha definido arbitrariamente y no se puede excluir que el verdadero NOAEC en esta población sea superior; debe considerarse como un límite inferior del NOAEC.

Los datos de estas 4 empresas se publicaron corregidos (White, 2011), por la recuperación analítica, la humedad y los días pasados hasta su extracción. El nuevo valor corregido puede ser hasta 20 veces superior. Los valores medios corregidos fueron aproximadamente el doble. No dieron ninguna exposición acumulada corregida, pero es razonable suponer que el punto de corte de 0,8 ppm-años de Lockey *et ál.* (2009) sería 1,6 ppm-años (SCOEL, 2014).

Además de estos estudios en plantas de palomitas de maíz para microondas, con exposición a vapores y aerosoles de aromatizantes de mantequilla artificiales, se realizó un estudio en Holanda con trabajadores expuestos en una planta química de producción de diacetilo (van Rooy *et ál.*, 2007 y 2009). La síntesis se hace por oxidación de 2,3-butileno en acetoina, en un sistema completamente cerrado y a elevada temperatura. Acetaldehído y ácido acético son subproductos de la reacción. Los operadores solo estaban expuestos a los componentes de la reacción al final del proceso de producción y no tenían exposición a productos calientes. En el estudio usaron datos históricos de exposición para clasificar a los trabajadores en tres grupos con diferentes perfiles, según la frecuencia y los niveles de exposición a diacetilo; el grupo de mayor exposición son los operadores del proceso. La toma de

muestras fue con sílica gel impregnada con dinitrofenilhidracina y se analizaron por GC, (van Rooy *et ál.*, 2007). Las concentraciones de diacetilo en aire oscilan entre 1,8 y 351 mg/m<sup>3</sup> y de 3 a 396 mg/m<sup>3</sup>, según el lugar de muestreo. Para acetaldehído los niveles se entre 0,4 y 29 mg/m<sup>3</sup>. En 2001, después de haber implementado unas medidas de control, los valores de diacetilo disminuyeron de 10,0 a 5,8 mg/m<sup>3</sup> de media geométrica y, para acetaldehído, de 7,6 a 0,7 mg/m<sup>3</sup> de media geométrica. Se diagnosticaron cuatro casos de síndrome de bronquiolitis obliterante en el grupo de mayor exposición, de un total de 102 trabajadores, de los cuales tres eran no fumadores. No se pudo demostrar la dosis-respuesta acumulativa. Los autores concluyeron que la exposición a un agente durante la producción de diacetilo parece ser responsable del síndrome de bronquiolitis obliterante, en consonancia con el supuesto efecto del diacetilo en la producción de productos alimenticios.

La bronquiolitis obliterante también fue diagnosticada en dos trabajadores de la producción de aromas. Ninguno estaba implicado en la industria de las palomitas de microondas, pero los dos habían manipulado diacetilo puro, así como otras sustancias empleadas en el proceso de fabricación (CDC, 2007).

Aunque se cree que el diacetilo es el que más contribuye en la enfermedad respiratoria de las fábricas de palomitas de maíz de microondas, los trabajadores también están expuestos a altas concentraciones de otras cetonas, otros compuestos orgánicos volátiles y a polvo respirable. Por lo tanto, el diacetilo puede no ser el único que contribuya a la bron-



quiolitis obliterante; por ejemplo, los taninos también se han propuesto como factor causal (Kreiss *et ál.*, 2002). Como se indica en los estudios en ratas con diacetilo, también otras dicetonas pueden causar bronquiolitis obliterante (Morgan *et ál.*, 2012). En el estudio de van Rooy *et ál.* (2007) de fabricación de diacetilo, había exposiciones potenciales adicionales de acetoína, acetaldehído y ácido acético. Estas sustancias están también presentes en la fabricación de palomitas de maíz.

## **Genotoxicidad**

### ***Estudios in vitro***

El diacetilo *in vitro* forma aductos covalentes con 2-desoxiguanosina (More *et ál.*, 2012). En test de Ames con distintas cepas de *Salmonella typhimurium* da resultados ligeramente positivos, lo que indica un potencial de inducir mutaciones por desplazamiento de la pauta de lectura. También se obtuvo resultado positivo con *Escherichia coli* pero no en el ensayo SOS-Chromotest. En células de ovario de hámster chino AUXB1 induce intercambios de cromátidas hermanas.

### ***Estudios en humanos***

No hay datos disponibles de efectos genotóxicos en humanos.

### ***Estudios en animales***

El diacetilo ha mostrado actividad promotora e iniciadora en la mucosa del estómago en ratas. Se administró en una sola dosis intragástrica y la dosis máxima administrada corresponde a la mitad de

la DL<sub>50</sub> en ratas (Furihata *et ál.*, 1985); se observó en la mucosa pilórica un aumento de la actividad de la ornitina descarboxilasa (ODC) y de forma dependiente de la dosis (25 y 100 veces para 500 y 1.500 mg diacetilo/kg, respectivamente).

## **Carcinogenicidad**

### ***Estudios en humanos***

No hay datos disponibles de efectos carcinogénicos en humanos.

### ***Estudios en animales***

No hay datos de experimentos a largo plazo. En un estudio de exposición subcrónica, de 24 semanas, en ratones macho y hembra de la cepa A, se les administró una vez por semana dosis entre 1,7 y 8,4 g/kg. Los resultados del estudio inicial mostraron un aumento en los tumores de pulmón en comparación con los ratones control. Sin embargo, en un estudio de repetición la incidencia fue similar, en los ratones a los que se les administró diacetilo, a la de los ratones control.

## **RECOMENDACIÓN**

En las industrias que utilizan agentes aromatizantes de mantequilla la exposición se ha asociado con alteraciones subclínicas de la función pulmonar y con obstrucción fija de las vías respiratorias que puede progresar a una potencialmente mortal bronquiolitis obliterante o síndrome de bronquiolitis obliterante.

Los estudios en animales respaldan que el diacetilo pueda ser el causante, aunque otras sustancias incluyendo diacetonas también están presentes en las mezclas de los aromatizantes de mantequilla. Como se indica en el estudio con ratas con diacetilo, tales compuestos también pueden causar bronquiolitis obliterante (Morgan *et ál.*, 2012).

El valor límite del diacetilo se establece en base a su capacidad de causar desde una subclínica hasta una severa obstrucción fija de las vías respiratorias. Los síntomas como tos y falta de aire se consideran secundarios a la enfermedad pulmonar obstructiva.

Respecto a su genotoxicidad, existe incertidumbre.

El valor límite se fija a partir de un NOAEC de 0,05 ppm, que deriva del NOAEC de 0,65 ppm-años obtenido en el estudio de Kreiss *et ál.* (2002); este valor se divide entre 40 años de vida laboral, se multiplica por un factor de incertidumbre de 3 debido al sesgo analítico del método que se utilizó y, adicionalmente, se divide por un factor de incertidumbre de 2 debido a los posibles grupos vulnerables y, redondeando, se obtiene un VLA-ED® de 0,02 ppm (0,07 mg/m<sup>3</sup>).

La evidencia de una susceptibilidad variable a diacetilo se puso de manifiesto a partir del análisis de regresión múltiple en una empresa con un mayor número de trabajadores (n = 361), (NIOSH, 2011). NIOSH utilizó los datos de esta empresa "G", que era la que tenía el mayor número de datos de exposición a diacetilo y más representativos, así como el mayor número de resultados respirato-

rios. Se examinaron los casos en función del tiempo de exposición y de la exposición acumulada y se ajustaron las incidencias en función del sexo, la edad y la condición de fumador; se había visto que la raza no era importante. Los resultados obtenidos indicaban la posible presencia de una subpoblación de alto riesgo o susceptibilidad variable. Se observó que, cuando la duración de exposición fue más corta y menor exposición acumulada, la tasa de nuevos casos de deficiencia pulmonar era realmente superior, y que esta tasa disminuía con el aumento de la exposición acumulativa, lo que implica una susceptibilidad variable, es decir, había algunos individuos de la población expuesta que estaban perdiendo FEV<sub>1</sub> de forma mucho más rápida que otros. Esto también se produce para la relación FEV<sub>1</sub>/FVC (parámetro importante para valorar si existe una obstrucción). La estimación de NIOSH para establecer el REL incluye los casos de alto riesgo. Esta susceptibilidad variable, que fue evidente en las empresas estudiadas por NIOSH, indica que, para algunos individuos, el inicio del deterioro es mucho más rápido que para otros.

Es necesario establecer un VLA-EC® para evitar los efectos adversos para la salud (principalmente daños en las vías respiratorias) que puedan surgir debido a los picos de exposición no controlados con el VLA-ED®. Aunque no hay una base científica para derivar un VLA-EC®, sí que hay algunas pruebas de que exposiciones máximas pueden producir mayor toxicidad que la misma dosis total distribuida a lo largo de la jornada (Hubbs *et ál.*, 2008), lo que justifica el establecer un VLA-EC® de 0,10 ppm (0,36 mg/m<sup>3</sup>), obtenido al aplicar un factor de 5

al valor límite de exposición diaria. Tanto NIOSH como SCOEL para el cálculo del STEL aplican un factor de 5 veces el valor límite de exposición diaria, REL o TWA respectivamente.

Aunque existe posibilidad de absorción dérmica, no estaría justificada la nota vía

dérmica, ya que los efectos adversos son en el tracto respiratorio y se deben a la inhalación. Pero sí se debería tener cuidado al manejar grandes cantidades de diacetilo evitando la exposición dérmica.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

---

## BIBLIOGRAFÍA

Ashley K, et al (2008). Field evaluation of diacetyl sampling and analytical methods. *J Occup Environ Hyg* 5:D111-D116.

CDC, Centers for Disease Control and Prevention (2007). Fixed obstructive lung disease among workers in the flavor-manufacturing industry-California, 2004-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 56(16):389-393.

Day G, et al (2011). Identification and measurement of diacetyl substitutes in dry bakery mix production. *J Occup Environ Hyg* 8:93-103.

Egilman D, et al (2007). Popcorn-worker lung caused by corporate and regulatory negligence: an avoidable tragedy. *Int J Occup Environ Health* 13:85-98.

Furihata C, Yoshida S, Matsushima T (1985). Potential initiating and promoting activities of diacetyl and glyoxal in rat stomach mucosa. *Jpn J Cancer Res* 76:809-814.

Harber P, et al (2006). Diacetyl-induced lung disease. *Toxicol Rev* 25(4):261-272.

Hendrick DJ (2008). "Popcorn worker's lung" in Britain in a man making potato crisp flavouring. *Thorax* 63:267-268.

Hubbs AF, Goldsmith WT, Kashon ML, Frazer D, Mercer RR, Battelli LA, Kullman GJ, Schwegler-Berry D, Friend S, Castranova V (2008). Respiratory toxicologic pathology of inhaled diacetyl in Sprague-Dawley rats. *Toxicol Pathol* 36:330-44.

IPCS, International Programme for Chemical Safety (2007). 2,3-Butanedione. International Chemical Safety Cards, ICSC:1168.

IUF, International Union of Food, Agricultural, Hotel, Restaurant, Catering, Tobacco and Allied Workers' Associations (2007). Flavouring ingredient diacetyl linked to deadly lung disease. [http://www.iuf.org/cgi-bin/dbman/db.cgi?db=default&ww=1&uid=default&ID=4675&view\\_records=1&en=1](http://www.iuf.org/cgi-bin/dbman/db.cgi?db=default&ww=1&uid=default&ID=4675&view_records=1&en=1).

Kanwal R, Martin SB, Jr (2003). Letter to Keith Heuermann, BK Heuermann Popcorn, Inc., Phillips, Nebraska, regarding findings from August 2001. Health Hazard Evaluation (HHE) at plant dated May 13, 2003. HETA 2001-0517.

<http://www.cdc.gov/niosh/hhe/reports/pdfs/2001-0517-letter.pdf>.

Kanwal R, et al (2006). Evaluation of flavorings-related lung disease risk at six microwave popcorn plants. *J Occup Environ Med* 48(2):149-157.

Kanwal R, et al (2011). Occupational lung disease risk and exposure to butter-flavoring chemicals after implementation of controls at a microwave popcorn plant. *Public Health Rep* 126:480-494.

Kovacic P, Cooksy AL (2010). Electron transfer as a potent cause of diacetyl toxicity in popcorn lung disease. *Rev Environ Contam Toxicol* 204:133-148.

Kreiss K, et al (2002). Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *New Eng J. Med.* 347(5):330-338.

Kreiss K, (2007). Flavoring-related bronchiolitis obliterans. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 7(2):162-167.

Kullman G, et al (2005). Characterization of respiratory exposures at a microwave popcorn plant with cases of bronchiolitis obliterans. *J Occup Environ Hyg* 2(3):169-178.

Larsen ST, Alarie Y, Hammer M, Nielsen GD (2009). Acute airway effects of diacetyl in mice. *Inhal Toxicol* 21:1123-1128.

Lockey JE, et al (2009). Airway obstruction related to diacetyl exposure at microwave popcorn production facilities. *Eur Respir J* 34:63-71.

Marchand S, Almy J, de Revel G (2011). The cysteine reaction with diacetyl under wine-like conditions: proposed mechanisms for mixed origins of 2-methylthiazole, 2-methyl-3-thiazoline, 2-methylthiazolidine, and 2,4,5-trimethyloxazole. *J Food Sci* 76:C861-C868.

Martyny JW, et al (2008). Diacetyl exposures in the flavor manufacturing industry. *J Occup Environ Hyg* 5:679-688.

Mathews JM, Watson SL, Snyder RW, Burgess JP, Morgan DL (2010). Reaction of the butter flavorant diacetyl (2,3-butanedione) with N- $\alpha$ -acetylarginine: a model for epitope formation with pulmonary proteins in the etiology of obliterative bronchiolitis. *J Agric Food Chem* 58:12761-12768.

More SS, Raza A, Vince R (2012). The butter flavorant, diacetyl, forms a covalent adduct with 2-deoxyguanosine, uncoils DNA, and leads to cell death. *J Agric Food Chem* 60:3311-3317.

Morgan DL, Jokinen MP, Price HC, Gwinn WM, Palmer SM, Flake GP (2012). Bronchial and bronchiolar fibrosis in rats exposed to 2,3-pentanedione vapors: implication for bronchiolitis obliterans in humans. *Toxicol Pathol* 40:448-465.

NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health (2003). HETA 2002-0408-2915, Agrilink Foods Popcorn Plant, Ridgway, Illinois, Health Hazard Evaluation (HHE) Report. Centers for Disease Control and Prevention/National Institute for Occupational Safety and Health, October 2003. Report no. 2002-0408-2915, Cincinnati, OH.

NIOSH. Criteria for a recommended standard. Occupational Exposure to Diacetyl and 2,3-pentanedione. 2011.

NTP, National Toxicology Program (2007). Chemical information review document for artificial butter flavoring and constituents. Diacetyl [CAS No. 431-03-8] and acetoin [CAS No. 513-86-0].

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2008a). Sampling and analytical methods. Method No. 1012. (2008).

<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1012/1012.html>

OSHA, Occupational Safety and Health Administration (2008b). Sampling and analytical methods. Method No. 1013. (2008).

<http://www.osha.gov/dts/sltc/methods/validated/1013/1013.html>

Pendergrass SM (2004). Method development for the determination of diacetyl and acetoin at a microwave popcorn plant. *Environ Sci Technol* 38:858-861.

RTI, Research Triangle Institute (1997). Final report on disposition and excretion of [<sup>14</sup>C]2,3-butadione in male rats following oral administration. RTI Study No.

64U-6855. RTI Protocol No. RTI-6855-06. Report from RTI, Research Triangle Park, NC, to National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC.

SCOEL/SUM/149 June 2014. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Diacetyl.

van Rooy FG, et al (2007). Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *Am J Respir Crit Care Med* 176(5):498-504.

van Rooy FGBGJ, Smit LAM, Houba R, Rooyackers J, Heederik DJJ (2009). A cross-sectional study of lung function and respiratory symptoms among chemical workers producing diacetyl for food flavourings. *Occup Environ Med* 66:105-110.

White KL (2011). Correction to microwave popcorn plant diacetyl exposure data. *J Occup Environ Hyg* 8:D25-D26.