

1,3-BUTADIENO

VLA

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DE 1,3-BUTADIENO

DLEP 144

2023

VLA-ED[®]: 1 ppm (2,2 mg/m³)

VLA-EC[®]: -

Notación: C1A y M1B

Sinónimos: divinilo, viniletileno, bietileno, eritreno, pirrolileno.

CAS: 106-99-0

N.º CE: 203-450-8

Indicaciones de peligro

H220 Gas extremadamente inflamable.

H340 Puede provocar defectos genéticos.

H350 Puede provocar cáncer.

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

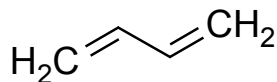
Es un gas extremadamente inflamable, las mezclas de gas y aire son explosivas. Puede formar peróxidos con trazas de oxígeno, lo que puede causar reacciones similares a explosiones. El gas es más pesado que el aire. Es ligeramente soluble en agua. Químicamente inestable a temperatura elevada. Cuando no se estabiliza lo suficiente, se forman peróxidos, y por encima de 80°C puede ocurrir una polimerización exotérmica espontánea.

El 1,3-butadieno es un gas incoloro con un ligero olor aromático o de gasolina.

Masa molecular: 54,09 g/mol

Fórmula molecular: C₄H₆

Fórmula estructural



Punto de fusión:	108,9 °C
Punto de ebullición:	-4,5 °C
Punto de inflamación:	-76 °C
Densidad relativa de vapor:	1,9 (aire=1)
Coefficiente de reparto, log Pow:	1,99
Límite de explosividad:	1,1 – 16,3 (% en volumen en el aire)
Presión de vapor:	248 kPa a 20 °C

USOS MÁS FRECUENTES

El principal uso es como materia prima para la fabricación de polímeros sintéticos, principalmente cauchos sintéticos como SBR, NBR o neopreno. El caucho sintético se usa en neumáticos, adhesivos, piezas moldeadas, recubrimientos de rodillos, etc.

Los polímeros sintéticos se usan en una amplia variedad de productos industriales y de consumo, por ejemplo: automóviles, materiales de construcción, ordenadores y equipos de telecomunicaciones, electrodomésticos, ropa protectora.

Las ventajas de los polímeros a base de butadieno incluyen funcionalidad, rendimiento y seguridad mejorados, y costos más bajos. Los cauchos sintéticos producidos a partir de butadieno incluyen los de estireno-butadieno (SBR), de polibutadieno, látex de estireno-butadieno, caucho de cloropreno y de nitrilo butadieno (NBR). También se usa en la fabri-

cación de poliestirenos resistentes a los golpes. Otro uso es como intermedio en la producción de neopreno, adiponitrilo y otros productos petroquímicos básicos.

El butadieno es un importante producto químico de la industria petroquímica con un nivel de producción en la UE superior a un millón de toneladas por año.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

El 1,3-butadieno se absorbe bien a través de los pulmones y se distribuye ampliamente en el cuerpo. En ratas y ratones la metabolización está en relación lineal con la concentración de la exposición ambiental. Las tasas de metabolización en ratones a epóxidos son más altas, particularmente al diepóxido. Las vías metabólicas parecen estar saturadas por encima de 1.000 ppm en ratas

y ratones y por encima de 300 ppm en monos (Kreiling *et al.*, 1986, 1987; Sabourin *et al.*, 1992).

El butadieno se metaboliza rápidamente por citocromo P450 monooxigenasa a 1,2-epoxi-3-buteno, que adicionalmente se metaboliza por epóxido hidrolasas a 3-buteno-1,2-diol y por epoxidación adicional a 1,2,3,4-diepoxibutano. Tanto 1,2,3,4-diepoxibutano como 3-buteno-1,2-diol se metabolizan a 3,4-epoxi-1,2-butanodiol, que es eliminado por conjugación con glutatión. El 1,2,3,4-diepoxibutano también se elimina por conjugación con glutatión (Malvoisin *et al.*, 1979; Malvoisin y Roberfroid, 1982).

Según los datos *in vitro* e *in vivo*, la biotransformación parece ser cualitativamente similar en todas las especies, incluidos los humanos (Kreuzer *et al.*, 1991; Csánády *et al.*, 1992; Sabourin *et al.*, 1992). Sin embargo, debido a las diferencias en la absorción y la cinética, los niveles en sangre y en tejidos son cuantitativamente diferentes. La carga corporal para el 1,2-epoxi-3-buteno parece ser hasta tres veces mayor en ratones que en ratas (Kreiling *et al.*, 1986, 1987; Bond *et al.*, 1986; Dahl *et al.*, 1991). Los datos *in vivo* con tejidos humanos y primates sugieren que los humanos y otros primates están más cerca de las ratas que de los ratones con respecto al metabolismo del butadieno y la carga corporal resultante de 1,2-epoxi-3-buteno (Sabourin *et al.*, 1992).

Genotoxicidad

El butadieno se ha probado en una amplia variedad de ensayos de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo*. Se ha visto que no

es genotóxico en ausencia de activación metabólica, pero sus metabolitos epóxido, 3,4-epoxibuteno (EB) y 1,2,3,4-diepoxibutano (DEB), reaccionan con el ADN para formar productos de alquilación y enlaces cruzados entre cadenas (Arce *et al.*, 1990).

Los ensayos *in vivo* generalmente han producido resultados positivos en ratones y resultados negativos en ratas (Cunningham *et al.*, 1986; Jelitto *et al.*, 1989; Tice *et al.*, 1987).

La mutagenicidad del butadieno se ha revisado previamente (EU-RAR, 2002; IARC, 2008). Se ha obtenido butadieno con resultados positivos de mutagenicidad en sistemas celulares de bacterias y de mamíferos. Investigaciones *in vivo* demostraron diferencias de genotoxicidad entre especies en ratones y ratas: en ratones, el butadieno actuó de manera genotóxica tanto en las células somáticas como en las células germinales. En ratas, la evaluación arrojó resultados negativos o débiles positivos de genotoxicidad en células somáticas y germinales. Dado que se sabe que el butadieno requiere activación metabólica para reaccionar con el ADN, es probable que las diferencias en la capacidad metabólica entre ratones y ratas contribuyan a la diferencia en la genotoxicidad.

Muchos estudios investigaron las propiedades genotóxicas en trabajadores expuestos a butadieno. En varios estudios no se encontró una asociación entre la mutación cromosómica y la exposición al butadieno. Sin embargo, dos estudios recientes en diferentes plantas industriales de China mostraron mayo-

res tasas de micronúcleos en trabajadores expuestos al butadieno (BAuA, 2015). Cabe señalar, que los estudios con resultados negativos se realizaron en condiciones de baja exposición (<1 ppm) en contraste con los estudios con resultados positivos (exposición al butadieno > 1 ppm).

El butadieno es genotóxico *in vitro* e *in vivo* tanto en células somáticas como en células germinales. La clasificación como mutágeno 1B de 1,3-butadieno, de acuerdo con el Reglamento (CE) nº 1272/2008.

Carcinogenicidad

La carcinogenicidad del butadieno se ha estudiado en ratas Sprague-Dawley (SCOEL, 2007) y en ratones B6C3F1 (NTP, 1984). El butadieno es un potente carcinógeno en ratones, con tumores encontrados en los pulmones de hembras expuestas a 6,25 ppm, 6 horas/día, 5 días/semana durante 2 años (Melnick y Huff, 1992). Esta fue la concentración más baja probada. A concentraciones más altas, el butadieno produjo una incidencia relacionada con la dosis de múltiples tipos de tumores en ambos sexos, incluyendo linfoma de células T, hemangiosarcoma, neoplasias alveolares bronquiolares, neoplasias de células escamosas, neoplasias hepatocelulares y neoplasias de las glándulas de Harder. Por el contrario, en ratas expuestas a butadieno a 1.000 ppm durante un máximo de 2 años, solo se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de tumores en la glándula ma-

maria, siendo la mayoría de los tumores benignos (Owen y Glaister, 1990). A 8.000 ppm también se observaron tumores en páncreas, tiroides y células de Leydig de los testículos.

En varios estudios en ratones y ratas, revisados por Himmelstein *et al.* (1997) y Pacchierotti *et al.* (1998) se ha observado una correlación entre los niveles del aducto de monoepóxido de butadieno, N-(2-hidroxi-3-butenil)-valina, en la hemoglobina y la concentración de butadieno (SCOEL, 2007). La curva de respuesta en las ratas se volvió más plana por encima de 500 ppm.

Este aducto de hemoglobina también se ha detectado en trabajadores (SCOEL, 2007).

En dos trabajadores expuestos a butadieno por debajo de 3 ppm el nivel del aducto del diepóxido fue cinco veces mayor que el valor de control y aproximadamente 70 veces el del aducto monoepóxido. En ratas, la proporción de aductos de diepóxido y monoepóxido osciló entre 4 y 26, y el nivel de aductos de diepóxido fue el mismo después de una exposición de 50 ppm y de 500 ppm que indica una saturación en la formación metabólica del reactivo (Pérez *et al.*, 1997).

Hay varios estudios epidemiológicos del cáncer. Recientemente se realizó una actualización adicional de un estudio de mortalidad de una cohorte de casi 3.000 trabajadores varones empleados al menos 6 meses entre 1942 y 1994 en una planta de 1,3-butadieno. El propósito de esta actualización fue examinar los patrones de mortalidad. Se identificaron un total de 1.222 muertes.

La razón de mortalidad estandarizada (SMR) para todos los cánceres es 92 (IC del 95% = 82-104). Hubo 42 muertes por cánceres linfohematopoyéticos frente a las 28,6 esperadas, SMR = 1,47 (IC 95% 1,06-1,98); para linfoma, 9 muertes observadas frente a 4,7 esperadas, SMR = 1,91 (IC 95% 0,87-3,64); para leucemia, 13 muertes observadas frente a 11,5 esperadas, SMR = 1,13 (IC 95% 0,6-1,93), y 15 muertes observadas frente a 9,9 esperadas por cáncer de otro tejido linfático, SMR = 1,52 (IC 95% 0,85-2,5). Se encontró que el riesgo de cáncer aumenta con la edad para todos los grupos analizados, excepto para el linfoma. De manera similar, se encontró que el riesgo de cáncer aumenta con la edad de contratación para todos los grupos, excepto para el mieloma múltiple. No se observaron aumentos significativos en ningún otro sitio de cáncer (Divine y Hartman, 1996).

Una cohorte más pequeña de 364 hombres con exposición a 1,3-butadieno se estudió en Estados Unidos (SCOEL, 2007). La mortalidad por cáncer no aumentó (48 muertes, SMR = 1,05 (IC 95% 0,78-1,40); los cánceres linfáticos y hematopoyéticos mostraron un aumento no significativo (7 muertes, SMR = 1,75 (IC 95% 0,70-3,61), mientras que la mortalidad por linfoma y reticulosarcoma fue alta entre los trabajadores con una duración de empleo superior a los 2 años, incluso en comparación con las tasas locales 4 muertes, SMR = 5,77 (IC 95% 1,57-14,8).

En otro estudio de Delzell *et al.*, (1996) evaluaron la mortalidad en 15.649 tra-

bajadores durante al menos 1 año en cualquiera de las ocho plantas de caucho de estireno-butadieno (SBR) de América del Norte. Alrededor del 75% estuvieron expuestos a butadieno; el 83% estuvo expuesto al estireno. Durante 1943-1991, la cohorte tuvo un total de 386.172 individuos con un promedio de 25 años-persona de seguimiento, con 3.976 muertes observadas en comparación con las 4.553 muertes esperadas según las tasas de mortalidad de la población general, SMR = 0,87 (IC 95% 0,85-0,90). Se produjeron más muertes por leucemia de las esperadas en la cohorte general (48 observadas/37 esperadas, SMR = 1,31 (IC 95% 0,97-1,74). El exceso se concentró entre sujetos con más de 10 años trabajados y más de 20 años desde la contratación y en las tareas de polimerización, mano de obra de mantenimiento y laboratorios, tres áreas con potencial de exposición relativamente alta a butadieno o monómeros de estireno. Estos resultados indican que las exposiciones en la industria de SBR causan leucemia.

En base a la evaluación de la IARC de 1998 y los estudios epidemiológicos del cáncer publicados posteriormente, SCOEL acordó considerar a 1,3-butadieno como probablemente cancerígeno para los humanos.

La exposición por inhalación a butadieno produjo carcinogenicidad en ratones. A concentraciones más altas, en comparación con los ratones, se observaron mayores tasas de tumores en ratas. En ratas hubo una mayor incidencia de tumores como adenoma

exocrino pancreático, sarcoma uterino, carcinoma de glándula Zymbal, tumores mamarios, tumores de células foliculares de tiroides y tumores de células de Leydig testiculares (Owen *et al.*, 1987). En ratones B6C3F1 se han realizado dos estudios de carcinogenicidad (NTP, 1984), la incidencia de neoplasias aumentó con todas las dosis en ratones hembra y a 45 mg/m³ y más en ratones macho. Se produjeron aumentos estadísticamente significativos en la incidencia de linfoma maligno, sarcoma histiocítico, hemangiosarcoma cardíaco, adenoma de glándulas de Harder, adenoma y carcinoma hepatocelular, adenoma alveolar/bronquiolar y carcinoma de glándula mamaria. Parece que los ratones eran más sensibles que las ratas. No se estableció un NOAEC para la carcinogenicidad en ratas.

Estudios en humanos

La evaluación de la carcinogenicidad en humanos se basa en un estudio de cohorte retrospectivo (BAuA, 2015). La población de estudio estuvo constituida por trabajadores con exposición ocupacional. En este estudio se incluyeron originalmente 17.964 hombres que habían trabajado antes del 1 de enero de 1992, durante al menos un año, en cualquiera de las ocho plantas de caucho sintético, siete en los Estados Unidos y una en Canadá. Se evaluó la asociación entre la exposición a butadieno, estireno y dimetilditiocarbamato (DMDTC) y la mortalidad por cáncer linfohematopoyético. Se aplicaron análisis de regresión de Poisson para

modelar las tasas de cáncer linfohematopoyético (LHC) e incluyeron a todos los sujetos con LHC como causa subyacente o contribuyente de muerte. La comparación se realizó con datos de la población general.

De las 6.237 muertes de trabajadores durante 1944-1998, 4.659 (75%) ocurrieron en el período de estudio original de 1944-91 y 1.578 (25%) ocurrieron en 1992-98, el período de tiempo cubierto por la actualización. La razón de mortalidad estandarizada (SMR) fue de 0,86 (6.237 muertes observadas de las 7.242 esperadas) (IC 95% 0,84-0,88). Para todos los cánceres combinados, la SMR fue 0,92 (IC 95% 0,88 – 0,97).

Hubo menos muertes de las esperadas para cada forma específica de cáncer, excepto para cáncer colorrectal (SMR=1,09 IC 95% 0,94 – 1,25), cáncer de próstata (SMR=1,04 IC 95% 0,88 – 1,21), enfermedad de Hodgkin (SMR=1,11 IC 95% 0,58 – 1,95) y leucemia (SMR=1,16, IC 95% 0,91 – 1,47). El cáncer de pulmón (SMR = 0,91 IC 95% 0,84 - 0,99) representó el 35% de todas las muertes por cáncer.

Los trabajadores tuvieron más muertes por leucemia de las esperadas (63/51, SMR = 1,23 IC 95% 0,94 -1,57) y muertes por linfoma no Hodgkin (49/44, SMR=1,11 IC 95% 0,82 – 1,47), mientras que los sujetos que nunca trabajaron tuvieron menos muertes de las esperadas por ambas enfermedades. El exceso de leucemia fue más alto en el subgrupo de hombres con más de 10 años trabajados (SMR=2,58 IC 95% 1,56 – 4,03). Los trabajadores tenían

una SMR de leucemia general de 1,35 para el período de 1968-1998.

El grupo total de leucemias estaba formado por los 68 sujetos que habían trabajado en una de las seis plantas y que tenían leucemia como causa básica de muerte, 12 con leucemia como causa contribuyente de muerte y uno que murió de mielodisplasia, pero cuyos registros médicos indicaban que padecía leucemia aguda.

Los análisis de regresión de Poisson de agente único, ajustados por edad y años desde la contratación, indicaron una asociación positiva entre butadieno ppm-años y leucemia (RR 1.0, 1.4, 1.2, 2.9 y 3.7, respectivamente, para exposiciones de 0, >0 a < 33.7, 33.7 a <184.7, 184.7 a <425 y 425+ ppm-años).

La población de estudio se analizó mediante análisis de regresión de Cox para la leucemia. Los análisis se basaron en 16.091 trabajadores y 485.732 años-persona de observación. Los tres índices de exposición a butadieno (ppm-años, número total de exposiciones a concentraciones de butadieno >100 ppm e intensidad promedio de butadieno) se asociaron positivamente con la leucemia.

En el informe de EU-RAR (2002), concluyeron que el butadieno debe considerarse cancerígeno en humanos. IARC concluyó en 2008 que existe evidencia suficiente en humanos de la carcinogenicidad del butadieno y hay evidencia suficiente en animales de experimentación de la carcinogenicidad del butadieno. La evaluación general fue que el butadieno es cancerígeno para los humanos (IARC, 2008).

El butadieno es un carcinógeno humano genotóxico. La clasificación de carcinogenicidad es 1A según el Reglamento 1272/2008 (CLP).

RECOMENDACIÓN

Considerando que 1,3-butadieno es un carcinógeno genotóxico y no tiene un umbral para su potencial carcinogénico, se calcula un nivel de efecto mínimo derivado (DMEL) que permite evaluar el potencial carcinogénico de la sustancia.

Teniendo en cuenta las propiedades fisicoquímicas del 1,3-butadieno y sus usos industriales, la exposición en el lugar de trabajo se produce por inhalación. El DMEL estimado que han aportado los solicitantes de registro en ECHA es de 1 ppm. El cálculo del exceso de muertes por leucemia (de todos los tipos) se basa en un modelo de regresión de Cox simple que incluye una variedad de factores de evaluación. Según los solicitantes de registro, esto da como resultado una tasa de mortalidad por leucemia de $0,39 \times 10^{-4}$ que corresponde a aproximadamente 4:100.000.

1,3-butadieno (ppm) 30-40 años de exposición	Riesgo de leucemia
15	3 %
5	1 %
2	4:1.000
1	2:1.000
0,5	1:1.000
0,05	1:10.000
0,005	1:100.000

Fuente: Grupo de trabajo "Valores límite y clasificación de sustancias cancerígenas y mutagénicas"

Las estimaciones de riesgo recogidas en la tabla anterior son solo con fines informativos y no para el establecimiento de ningún valor límite basado en estos cálculos.

A los niveles recomendados no se prevén dificultades para su medición y análisis.

BIBLIOGRAFÍA

Arce, G. T., Vincent, D. R., Cunningham, M. J., Choy, W. N. and Sariff, A. M. (1990). In vitro and in vivo genotoxicity of 1,3-butadiene and metabolites. *Environ. Health Perspect.* 86, 75-78.

BAuA, Federal Institute for Occupational Safety and Health. Substance evaluation conclusion document as required by REACH for Buta-1,3-diene. (2015).

Csanády, G. A., Guengerich, F. P and Bond, J. A. (1992). Comparison of the biotransformation of 1,3-butadiene and its metabolite, butadiene monoepoxide, by hepatic and pulmonary tissues from humans, rats and mice. *Carcinogenesis* 13, 1143-1153.

Cunningham, M. J., Choy, W. N., Arce, G. T., Richard, L. B., Vlachos, D. A., Kinney, L. A. and Sariff, A. M. (1986). In vivo sister chromatid exchange and micronucleus induction with 1,3-butadiene in B6C3F2 mice and Sprague Dawley rats. *Mutagenesis* 1, 449-452.

Delzell, E., Sathiakumar, N., Hovinga, M., Macaluso, M., Julian, J., Larson, R., Cole, P., Muir, D.C.F. (1996). A follow-up study of synthetic rubber workers. *Toxicology* 113, 182-189.

Divine, B. J. and Hartman, C. M. (1996).

Mortality update of butadiene production workers. *Toxicology* 113, 169-181.

ECETOC. 1,3-butadiene OEL criteria document. Second edition. 1997.

European Union Risk Assessment Report, 1,3-butadiene, Volume 20. 2002.

Himmelstein MW, Acquavella JF, Recio K, Medinsky M, Bond JA (1997) Toxicology and epidemiology of 1,3-butadiene. *Crit Rev Toxicol* 27: 1-108.

IARC, Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 97 (2008).

Jelitto, B., Vangala, R. R., Laib, R. J. (1989). Species difference in DNA damage by butadiene: role of diepoxybutane. *Arch. Toxicol.; Suppl.* 13, 46-249.

Kreiling, R., Laib, R. J., Filser, J. G., and Bolt, H. M. (1986). Species differences in butadiene metabolism between mice and rats evaluated by inhalation pharmacokinetics. *Arch. Toxicol.* 58, 235-238.

Kreiling, R., Laib, R. J., Filser, J. G., and Bolt, H. M. (1987). Inhalation pharmacokinetics of 1,2-epoxybutene-3 reveal species differences between rats and mice sensitive to butadiene-induced carcinogenesis. *Arch. Toxicol.* 61, 7-11.

Kreuzer, P. E., Kessler, W., Welterm H.

F., Baur, C. and Filser, J. F., (1991). Enzyme specific kinetics of 1,2-epoxybutene-3 in microsomes and cytosol from livers of mouse, rat and man. *Arch. Toxicol.* 65, 59-67.

Malvoisin, E., Lhoest, G., Poncelet, F., Roberfroid, M. and Mercier, M. (1979). Identification and quantification of 1,2-epoxybutene-3 as the primary metabolite of 1,3-butadiene. *J. Chromatog.* 178, 419-425.

Malvoisin, E. and Roberfroid, M. (1982). Hepatic microsomal metabolism of 1,3-butadiene. *Xenobiotica.* 12, 137-144.

Melnick, R. C. and Huff, J. (1992). 1,3-Butadiene: toxicity and carcinogenicity in laboratory animals and in humans. *Rev. Environ, Contam. Toxicol.* 124, 111-142.

NTP (US National Toxicology Program) (1984). Toxicology and carcinogenesis studies of 1,3-butadiene (CAS No. 106-99-0) in B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP Tech Rep Ser. 1984. Aug; 288:1-111.

Owen, P. E. (1987). Inhalation toxicity studies with 1,3-butadiene: 3. two-year toxicity/carcinogenicity study in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 48, 407-413.

Owen, P. E. and Glaister, J. R. (1990). Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats.

Environ. Health Perspect. 86, 19-25.

Pacchierotti F, Adler I-D, Anderson D, Brinkworth M, Demopoulos, Lähdetie J, Osterman-Golkar S, Peltonen K, Russo A, Tates A, Waters R (1998) Genetic effects of 1,3-butadiene and associated risk for heritable damage. *Mutat Res* 397: 93–115.

Pérez HL, Lädehtie J, Landin HH, Kilpeläinen I, Koivisto P, Peltonen K, OstermanGolkar, S. (1997) Haemoglobin adducts of epoxybutanediol from exposure to 1,3-butadiene or butadiene epoxides. *Chem Biol Interact* 105: 181–198.

Sabourin, P. L., Burka, L. T., Bechtold, W. E., Dahl, A. R., Hoover, M. D., Chang, I, Y. and Henderson, R. F. (1992). Species differences in urinary butadiene metabolites: identification of 1,2-dihydroxy-4-(N-acetylcysteinyl)-butane, a novel metabolite of butadiene. *Carcinogenesis* 13, 1633-1638.

SCOEL/SUM/75, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for 1,3-butadiene (2007).

Tice, R. R., Boucher, R., Luke, C. A., Selby, M. D., (1987). Comparative cytogenetic analysis of bone marrow damage induced in male B6C3F1 mice by multiple exposures to gaseous 1,3-butadiene. *Environ. Mutagen.* 9, 235-250.