

BROMOETILENO

VLA

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

DLEP 147

2023

VLA-ED®: 0,5 ppm (2,2 mg/m³)

VLA-EC®: -

Notación: C1B

Sinónimos: Bromuro de vinilo, bromoeteno.

CAS: 593-60-2

Nº CE: 209-800-6

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El bromoetileno, a presión atmosférica, es un gas incoloro muy inflamable con un olor acre característico. Es insoluble en agua. Soluble en etanol, éter, acetona, benceno y cloroformo. Muy inflamable. Reacciona violentamente con oxidantes, cobre, aleaciones de cobre y plásticos.

Masa molecular:	106,96 g/mol
Fórmula molecular:	C ₂ H ₃ Br
Fórmula estructural:	CH ₂ =CHBr
Punto de fusión:	-139,5 °C
Punto de ebullición:	15,6 °C
Punto de inflamación:	5 °C
Densidad:	3,7 g/cm ³ a 20 °C
Coefficiente de reparto, log Pow:	1,57
Presión de vapor:	119 kPa a 20 °C
Factor de conversión:	1 ppm = 4,37 mg/m ³
(20°C y 101,3 kPa)	1 mg/m ³ = 0,229 ppm

USOS MÁS FRECUENTES

El bromoetileno se presenta como un intermedio en la síntesis orgánica y en la fabricación de polímeros, copolímeros, retardantes de llama, y la fabricación de productos metálicos y de cuero, productos farmacéuticos y fumigantes.

Las aplicaciones actuales del bromoetileno incluyen su uso en polímeros como ignífugo, en la producción de fibras acrílicas para el material de alfombras, como intermediario en la síntesis de productos farmacéuticos, como un componente de extintores en mezclas con compuestos que contienen flúor, como un monómero en la formación de copolímeros que poseen propiedades retardantes de llama. Asimismo, se ha utilizado, en pequeñas cantidades, como co-monómero con acrilonitrilo en la producción de telas y mezclas de tejidos para usar en pijamas y para el hogar.

Según el fabricante chino Loyal Gain (2006), también se utiliza en la industria farmacéutica en la producción de la coenzima Q10 y en la síntesis de compuestos orgánicos de bromo.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

Toxicocinética

Debido a su bajo punto de ebullición (15,8°C), el bromoetileno está presente en los lugares de trabajo en forma de gas. La absorción por la piel no tiene interés, siendo la vía de exposición más importante la inhalatoria.

Se ha estudiado la farmacocinética por inhalación en ratas (Filser & Bolt, 1979,

1981; Gargas y Andersen, 1982). El bromoetileno se absorbe fácilmente en los pulmones y, en equilibrio con el aire inspirado, ha mostrado una acumulación de 11 veces en el organismo comparado con la concentración en la fase gas. Cantoreggi y Keller (1997) hallaron un coeficiente de partición sangre/aire en ratas de 4, aproximadamente 2,5 veces mayor que para el cloruro de vinilo. De forma similar, la solubilidad del bromoetileno en los tejidos fue mayor que la del cloruro de vinilo y el fluoruro de vinilo. El metabolismo se saturó a concentraciones superiores a 55 ppm (Filser y Bolt, 1979), lo cual se ha asociado con la liberación de bromuro en plasma (Gargas y Andersen, 1982). Los niveles de bromuro no volátil en sangre aumentaron con el tiempo de exposición en ratas, conejos y monos (Leong y Torkelson, 1970).

El paso de una mezcla de bromoetileno en aire a través de un sistema microsomal de hígado de ratón formó un metabolito alquilante volátil (Barbin *et al.*, 1975; Bartsch *et al.*, 1976, 1979). El metabolismo del bromoetileno genera productos que se unen covalentemente a ADN y a proteínas.

Los principales metabolitos del bromoetileno son el óxido de bromoetileno, el bromoacetaldehído (C₂H₃BrO) y el ácido bromoacético (C₂H₃BrO₂). Los resultados, a partir de experimentos *in vitro*, indican que el metabolito principal del bromoetileno, que se oxida inicialmente por la acción de la monooxigenasa, es el óxido de 2-bromoetileno, que es muy reactivo y se puede unir a los ácidos

nucleicos (Amdur *et al.*, 1991). El óxido de bromoetileno puede ser desactivado por una epóxido hidrolasa o por la glutatión transferasa (GSH). También puede reorganizarse para formar 2-bromoacetaldehído (Bolt, 1988a; Ballering *et al.*, 1996), que es el principal agente alquilante unido a la proteína (Guengerich *et al.*, 1981) que, a su vez, como resultado probablemente de su oxidación, forma ácido bromoacético (Bolt 1988a; Ballering *et al.*, 1996). El ácido bromoacético se detecta como un metabolito en animales expuestos a bromoetileno.

Se observa cómo la vía metabólica del bromoetileno es similar a la de fluoruro de vinilo y cloruro de vinilo; las tres sustancias experimentan una oxidación a su correspondiente óxido (óxido de bromoetileno, óxido de fluoroetileno y óxido de cloroetileno). A su vez, estos productos intermedios pueden reordenarse a sus correspondientes acetaldehídos (2-bromoacetaldehído, 2-fluoroacetaldehído y 2-cloroacetaldehído), que se oxidan a sus ácidos acéticos.

Se ha establecido una unión irreversible a proteínas de los metabolitos de [1,2-¹⁴C]-bromoetileno tanto con microsomas de hígado de rata *in vitro* (Bolt *et al.*, 1978) como en ratas *in vivo* (Bolt *et al.*, 1979).

Tras la exposición a cloruro de vinilo, el principal aducto de ADN formado es el 7-(2-oxoetil) guanina (que constituye aproximadamente el 98% de todos los aductos). Por analogía, la posición 7 de la guanina se considera el sitio preferente de la alquilación del ADN por el óxido de bromoetileno (Bolt, 1988b).

El cloroacetaldehído y el bromoacetaldehído pueden reaccionar con bases de adenina o citosina del ADN o del ARN para producir aductos cíclicos de eteno-ADN / ARN (1,N6-etenoadenosina y 3,N4-etenocitosina). Los aductos de eteno-ADN pueden causar errores de codificación como consecuencia de la modificación de los lugares de apareamiento de bases. Debido a que los aductos eteno cíclicos tienen una semivida más larga que la 7-(2-oxoetil) guanina, tienen un mayor potencial de acumulación en caso de exposiciones crónicas (Swenberg *et al.*, 1992).

Un estudio comparativo utilizando hepatocitos de rata aislados y células sinusoidales hepáticas mostró que la metabolización del bromoetileno a metabolitos reactivos se limitaba principalmente a los hepatocitos (Ottenwälder y Bolt, 1980).

Cuando se incubaba con microsomas hepáticos de ratas tratadas con fenobarbital, el bromoetileno alquila el grupo prostético (hemo) del citocromo P-450. El grupo alquilado se ha identificado como el éster dimetílico de la N-(2-oxoetil) protoporfirina IX (Ortiz de Montellano *et al.*, 1982). La incubación de [1,2-¹⁴C]-bromoetileno con microsomas de hígado de rata y ARN dio como resultado la alquilación del ARN y la formación de 1, N6-etenoadenosina y 3,N4-etenocitidina. Estos mismos productos de alquilación se produjeron en el ARN hepático de ratas expuestas al compuesto radiactivo (Ottenwälder *et al.*, 1979). Como para otros compuestos halogenados C1 y C2 que se

transforman en metabolitos reactivos, el bromoetileno altera el metabolismo intermediario de la rata, lo que provoca una mayor exhalación de acetona (Filsler *et al.*, 1982). La exposición de ratas a 20.000 ppm de bromoetileno durante 4 h/día durante diez días causó una disminución en el citocromo P-450 hepático (Drew *et al.*, 1976).

No hay datos que sugieran que los mecanismos que se considera que explican la inducción de tumores por bromoetileno en animales de experimentación no funcionen también en humanos.

Toxicidad aguda

Estudios humanos

Según la IARC (1986, 1999), la única información sobre los efectos tóxicos en humanos son los siguientes: la exposición de corta duración por inhalación a elevadas concentraciones de bromoetileno [niveles no citados] causa pérdida de la conciencia. El contacto de la la piel y los ojos con bromoetileno en forma líquida produjo irritación y provocó un tipo de quemadura conocida como “quemadura por congelación” (Fawcett, 1976; Benya *et al.*, 1982).

Estudios en animales

La DL₅₀ oral del bromoetileno en ratas macho, suministrada como una solución al 50% en aceite de maíz, fue de, aproximadamente, 500 mg/kg de peso corporal.

En estudios de inhalación subaguda, se expuso a ratas a concentraciones de 10.000 ppm en aire durante 7 h/día, cinco días a la semana, durante cuatro se-

manas; además, ratas, conejos y monos fueron expuestos a 250 o 500 ppm de bromoetileno durante 6 h/día, cinco días a la semana, durante seis meses. No se detectaron cambios significativos en el consumo de alimentos, hematología, patología macroscópica o histopatología.

Toxicidad crónica

La hepatotoxicidad del bromoetileno en ratas aumentó mediante su pretratamiento con bifenilos policlorados. Ratas pretratadas con Aroclor 1254 y expuestas por inhalación durante 4 h a 10.000 ppm mostraron un incremento de alanina-alfacetoglutarato transaminasa sérica y sorbitol deshidrogenasa sérica, y signos histológicos de daño hepático. Este incremento fue **más pronunciado en ratas en ayunas que en ratas alimentadas** (Conolly y Jaeger, 1977; Conolly *et al.*, 1978). Ratas Wistar recién nacidas expuestas a 2.000 ppm durante 8 h/día, cinco días a la semana, durante 8-15 semanas, desarrollaron focos supuestamente preneoplásicos por deficiencia de ATPasa en el hígado, pero de una extensión alrededor de diez veces menor que la observada tras una exposición similar a cloruro de vinilo (Bolt *et al.*, 1979, 1982).

No hay información acerca de los efectos del bromoetileno sobre la reproducción y la toxicidad prenatal.

Genotoxicidad

Aductos de ADN

El aducto más importante resultante de la exposición al bromoetileno es

N-7-(2-oxoetil)-guanosina (Bolt *et al.*, 1981). El bromoacetaldehído y el óxido de bromoetileno pueden reaccionar con las bases de adenina o citosina para producir los aductos eteno cíclicos 1,N6-etenoadenosina y 3,N4-etenocitosina, que pueden causar errores al modificar pares de bases (Bolt, 1988b). Los aductos eteno cíclicos tienen una semivida más larga que la N-7-(2-oxoetil) guanina y, por lo tanto, pueden tener un mayor potencial de acumulación con una exposición a largo plazo (Swenberg *et al.*, 1992).

Mutaciones

El bromoetileno (0,2-20% v/v en el aire durante varios períodos de tiempo) ha mostrado ser mutagénico para *Salmonella typhimurium* TA1530 y TA100 en presencia o ausencia de activación metabólica (S9) del hígado de ratas inducido con Aroclor o hígado de ratones inducido con fenobarbital (Bartsch, 1976; Bartsch *et al.*, 1979; Lijinsky y Andrews, 1980).

También indujo mutaciones somáticas en *Drosophila melanogaster* a concentraciones ambientales de 2.000 o 4.000 ppm (recopilación: IARC 1999).

Carcinogenicidad

Estudios en humanos

No hay información disponible en humanos (IARC 2008).

Estudios en animales

La carcinogenicidad experimental del bromoetileno ha sido resumida por IARC (1986) de la siguiente manera.

Exposición por inhalación

Se expuso a grupos de 120 ratas Sprague-Dawley macho y 120 hembra, de nueve a diez semanas de edad, a 10, 50, 250 o 1.250 ppm (44, 219, 1.093 o 5.875 mg/m³) de bromoetileno (pureza, 99,9%; 0,02% de hidroquinona metil éter como estabilizante, así como 0,03% de óxido de etileno, 0,0007% de acetileno, 0,008% de aldehídos y cetonas) en aire durante 6 h por día, cinco días por semana, durante 104 semanas, en cuyo momento se sacrificaron. En el grupo expuesto a 1.250 ppm, la exposición finalizó a las 72 semanas debido a que aproximadamente el 50% de los animales habían muerto, y el resto se sacrificaron. Un grupo de 144 ratas macho y 144 hembras se utilizó como grupo control sin tratamiento. No se indicó el tiempo promedio de supervivencia.

Se observó un aumento en la incidencia de angiosarcoma hepático, relacionado con el tratamiento, en todos los grupos tratados: machos: 0/144 controles, 7/120 a 10 ppm ($p < 0,025$); 36/120 a 50 ppm ($p < 0,001$); 61/120 a 250 ppm ($p < 0,001$) y 43/120 a 1250 ppm ($p < 0,001$); hembras: 1/144, 10/120, 50/120, 61/120 y 41/120, respectivamente ($p < 0,001$ para todos los grupos). Además, se observó un aumento en la incidencia de carcinoma de células escamosas de la glándula de Zymbal: machos, 2/142, 1/99, 1/112, 13/114 ($p < 0,005$) y 35/116 ($p < 0,005$); hembras, 0/139, 0/99, 3/113, 2/119 y 11/114 ($p < 0,001$), nódulos neoplásicos y carcinoma hepatocelular: machos, 4/143, 5/103, 10/119, 13/120 ($p < 0,025$) y

5/119; hembras: 7/142, 18/101 ($p < 0,005$), 12/113, 21/118 ($p < 0,005$) y 9/112 en animales tratados en comparación con el grupo control (Benya *et al.*, 1982).

Comparación de la carcinogenicidad del bromoetileno y del cloruro de vinilo.

El punto diana de la carcinogenicidad del bromoetileno es similar a la del cloruro de vinilo. En concreto, la inducción de angiosarcomas hepáticos es común para ambas sustancias.

De igual forma que se ha observado la aparición de angiosarcomas hepáticos en humanos tras la exposición ocupacional a cloruro de vinilo, es muy posible que el bromoetileno también induzca angiosarcomas en humanos en condiciones de exposición similares. Esta analogía está apoyada por unas rutas metabólicas y de bioactivación prácticamente idénticas entre el bromoetileno y el cloruro de vinilo (Barbin *et al.*, 1975; Bolt *et al.*, 1978; Guengerich *et al.*, 1981) a través del respectivo óxido de etileno y acetaldehído, que conducen a la formación de aductos “eteno” idénticos en las bases del ácido nucleico (Ottenwälder *et al.*, 1979). Por lo tanto, la información disponible apunta a un modo de acción común para el bromoetileno y el cloruro de vinilo (Bartsch *et al.*, 1979).

Este paralelismo en cuanto a la carcinogenicidad de ambas sustancias es relevante para la evaluación de riesgos, ya que el conjunto de información acerca del bromoetileno es escaso en comparación con la que se dispone para el cloruro de vinilo, para el cual se

ha establecido una sucesión lineal de sucesos (Bolt, 2005) desde los aductos de ADN exocíclicos eteno y la pro-mutagenicidad de estos aductos, vía efectos de tales mutaciones en protooncogenes, genes supresores de tumores y niveles de productos génicos, para el desarrollo de focos hepáticos preneoplásicos y el desarrollo de tumores hepáticos (angiosarcomas y carcinomas hepatocelulares). Esta información conjunta también apoya una relación dosis-respuesta lineal para el cloruro de vinilo a dosis bajas.

Como indica la ACGIH (1992), el bioensayo por inhalación con bromoetileno de Benya *et al.*, (1982) no produjo una clara relación dosis-respuesta. Sin embargo, esto se puede explicar por su toxicocinética. Ambos compuestos de vinilo se metabolizan principalmente, presumiblemente por CYP2E1, a su óxido de etileno, reactivo y genotóxico (Guengerich *et al.*, 1981).

Sin embargo, se ha demostrado experimentalmente en ratas que la cinética de esta conversión es diferente para el cloruro de vinilo y el bromoetileno (Filser y Bolt 1979, 1981). Al intervalo de concentraciones más bajo, el bromoetileno se metaboliza ligeramente más rápido (aproximadamente 1,7 veces) que el cloruro de vinilo, alcanzando una meseta de velocidad máxima (V_{max}) a concentraciones de 55 ppm, por inhalación. Por lo tanto, el bromoetileno puede metabolizarse a intermediarios cancerígenos a un ritmo más rápido que el cloruro de vinilo. En cambio, el cloruro de vinilo alcanza una V_{max} a concentraciones

superiores a 250 ppm. Así, a concentraciones de hasta 50 ppm ambientales, el bromoetileno forma una mayor cantidad de metabolitos activos por unidad de tiempo que el cloruro de vinilo, mientras que a concentraciones superiores a 100 ppm es el cloruro de vinilo el que produce más metabolitos activos (Bolt *et al.*, 1980).

La vía metabólica en ratas es saturable a concentraciones superiores a 55 ppm por inhalación; sin embargo, no se indica la duración de la exposición requerida para la saturación (VanStee *et al.*, 1977, citado en IARC 1986). La incidencia de hemangiosarcoma hepático en ratas expuestas a bromoetileno en aire a una concentración de 10 ppm es del 10%, en comparación con el 1% en ratas expuestas a cloruro de vinilo a 10 ppm (Maltoni *et al.*, 1981). A una concentración de 50 ppm, la incidencia de hemangiosarcoma es del 36% en ratas expuestas a bromoetileno, en comparación con el 7% para las ratas expuestas a cloruro de vinilo. Por lo tanto, la mayor potencia del bromoetileno en la inducción de hemangiosarcoma hepático puede estar relacionada con las diferencias cinéticas en el metabolismo de los dos compuestos.

Así, a dosis altas el efecto carcinogénico del cloruro de vinilo es mucho mayor que el del bromoetileno, como también se muestra en el desarrollo de focos hepáticos preneoplásicos en ratas recién nacidas expuestas a 2.000 ppm de cloruro de vinilo y de bromoetileno, respectivamente.

Una comparación cuantitativa de la carcinogenicidad experimental del cloruro de vinilo y el bromoetileno, mediante la integración de elementos toxicocinéticos, se puede basar en los siguientes estudios a largo plazo:

1. Maltoni *et al.*, (1974) y Maltoni y Lefemine (1975) expusieron a ratas Sprague-Dawley (de edades comprendidas entre 11 y 17 semanas) durante 1 año (4 horas/día; 5 días/semana) a cloruro de vinilo por inhalación y mantuvieron a los animales de por vida sin más exposición.

2. Feron *et al.*, (1981) administraron dosis orales de cloruro de vinilo a ratas Wistar (de 5 semanas) durante 140 semanas (5 días/semana).

3. Como ya se ha mostrado en detalle, Benya *et al.*, (1982) expusieron a bromoetileno a ratas, por inhalación, durante 2 años (6 horas/día; 5 días/semana).

Cuando se consideran las diferentes dosis finalmente metabolizadas por unidad de tiempo (día), bajo las respectivas condiciones de dosificación, la incidencia de angiosarcoma hepático resultante mostró ser dosis-dependiente de la dosis. Esta comparación muestra que el potencial carcinogénico de ambos compuestos de vinilo es cuantitativamente comparable.

El estudio con cloruro de vinilo realizado por Maltoni y Lefemine (1975) muestra un menor rendimiento tumoral, debido a su menor tiempo de exposición (1 año solamente) y la mayor edad de los animales al comienzo de la prueba, en comparación con el de Feron *et al.*, (1981). Además, la integración de la in-

formación cinética permite explicar por qué los 3 grupos con dosis superiores de bromoetileno del estudio de Benya *et al.*, (1982) no mostraron una clara relación dosis-respuesta, ya que el intervalo de saturación del metabolismo al principio activo ya se había alcanzado en estos grupos de exposición.

Cuando se considera la toxicocinética, es posible una comparación de los datos obtenidos del bioensayo por administración oral con cloruro de vinilo de Feron *et al.*, (1981) y los obtenidos en el bioensayo por inhalación con bromoetileno de Benya *et al.*, (1982); en un primer paso decisivo, ambos compuestos se transforman de manera similar en su carcinógeno final, su respectivo epóxido. La carcinogenicidad de los metabolitos reactivos producidos por unidad de tiempo a partir de bromoetileno por inhalación es aproximadamente 1,8 veces mayor que la de los metabolitos producidos del cloruro de vinilo. Dado que en el intervalo de dosis bajas relevante (menos de 50 ppm de exposición al aire) el bromoetileno se metaboliza aproximadamente 1,7 veces más rápido que el cloruro de vinilo, se puede deducir que el bromoetileno es 3 veces más carcinógeno que el cloruro de vinilo para esos niveles de exposición, que son los de mayor interés en poblaciones laboralmente expuestas.

El estudio de Storm y Rozman (1997) apoya estos datos. Estos autores afirmaron que los humanos eran menos susceptibles a estos compuestos de vinilo que las ratas, y que el bromoetileno era más potente que el cloruro de vinilo. Sin embargo, no parece posible obtener

conclusiones cuantitativas firmes de estas estimaciones particulares.

RECOMENDACIÓN

El bromoetileno se absorbe fácilmente por inhalación. Es cancerígeno en animales de experimentación. Ha sido clasificado por la IARC (2008) como “probablemente cancerígeno para los humanos” (Grupo 2A).

Tiene una estructura similar a la del cloruro de vinilo, un conocido cancerígeno en humanos y, de acuerdo con la información disponible a partir de bioensayos, sus efectos carcinogénicos son también similares a los del cloruro de vinilo.

La estrecha relación entre el bromoetileno y el cloruro de vinilo está apoyada por datos comparativos sobre el metabolismo, la formación de aductos de ADN y la formación de focos hepáticos preneoplásicos. El bromoetileno se metaboliza a óxido de 2-bromoetileno y bromoacetaldehído, que pueden formar aductos de ADN similares a los formados por los metabolitos del cloruro de vinilo. Los efectos cancerígenos sobre el hígado (angiosarcoma) parecen estar relacionados con este mecanismo, por lo que el modo de acción es similar al del cloruro de vinilo en roedores y humanos. Provoca daños en el ADN en ratones tratados *in vivo*, y se ha demostrado que es mutagénico en bacterias y en *Drosophila*.

El metabolismo del bromoetileno es saturable a concentraciones de exposición superiores a 55 ppm. Así, a concentraciones de hasta 50 ppm el bromoetile-

no se metaboliza aproximadamente 1,7 veces más rápido que el cloruro de vinilo. Esto lleva a la conclusión de que, en el intervalo de exposiciones bajas, ocupacionalmente de interés, el bromoetileno parece ser aproximadamente 3 veces más activo que el cloruro de vinilo.

A partir de las consideraciones sobre el modo de acción del cloruro de vinilo, teniendo en cuenta la gran similitud de ambas sustancias, y de acuerdo con la estrategia SCOEL para carcinógenos (Bolt y Huici-Montagud 2008), el bromoetileno se considera como cancerígeno del grupo A (carcinógeno genotóxico sin umbral; para la evaluación del riesgo en dosis bajas, el modelo lineal sin umbral parece adecuado) y no se puede apoyar ningún mecanismo de umbral para ambos compuestos de vinilo.

Esto es coherente con la opinión de IARC (2008): se debe considerar que el bromoetileno actúa de forma similar al cloruro de vinilo. Es posible realizar una comparación cuantitativa razonable de la carcinogenicidad experimental del bromoetileno y el cloruro de vinilo cuando se integran aspectos toxicocinéticos.

Sin embargo, a partir de la información disponible, incluidos datos científicos y técnicos, se considera que es posible establecer un valor límite para esta sustancia. Para este tipo de agentes químicos, para los que no es posible establecer un valor límite basado en efectos sobre la salud, se recomienda mantener los niveles ambientales tan bajos como sea técnicamente posible. SCOEL en

este caso no propone un valor límite, sino que calcula la incidencia del riesgo de angiosarcoma hepático.

Dada la incertidumbre sobre el número de trabajadores expuestos, no es posible proporcionar una evaluación del impacto en la salud. Como el conjunto de datos disponibles que pueden utilizarse para una evaluación cuantitativa del riesgo carcinogénico es mucho mayor para el cloruro de vinilo que para el bromoetileno, SCOEL recomienda utilizar la evaluación cuantitativa de riesgo para cloruro de vinilo (SCOEL/SUM/109) también para bromoetileno, considerando una potencia tres veces mayor del bromoetileno en comparación con el cloruro de vinilo.

El riesgo de angiosarcoma hepático para el cloruro de vinilo, tras la exposición por inhalación durante toda vida laboral a 1 ppm inferido a partir de los datos epidemiológicos, ha sido evaluado por SCOEL como 3×10^{-4} (SCOEL/SUM/109). Los datos independientes, derivados de animales y utilizando el modelo PBPK, apuntan a un orden de magnitud similar (entre 0,2 y $1,6 \times 10^{-3}$) y confirman este enfoque. Por consiguiente, para una exposición similar a bromoetileno, se considera que el riesgo de angiosarcoma hepático es de 9×10^{-4} . Así, para el establecimiento del valor límite de 1 ppm, SCOEL ha considerado esta analogía con el cloruro de vinilo, con unos efectos cancerígenos que son similares a los del bromoetileno.

En el documento "Límites de exposición profesional para agentes químicos en

España” el bromoetileno tiene establecido un VLA-ED® de 0,5 ppm desde el año 2.000 con el objetivo de minimizar el cáncer de hígado.

En el Real Decreto 1154/2020 se establece un valor límite de exposición profesional para bromoetileno de 1 ppm.

No obstante, teniendo en cuenta lo indicado en párrafos anteriores, se recomienda mantener el VLA-ED® actual de 0,5 ppm.

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

BIBLIOGRAFÍA

ACGIH (1992) Vinyl bromide. In: Documentation of TLVs and BEIs, pp.1690-1692. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati, OH.

Amdur, M.O., J.Doull, and C.D. Klaasen (eds.). (1991). Casarett and Doull's Toxicology. Pergamon Press, 695P.

Ballerig, L.A., M.J. Nivard, and E.W. Vogel. (1996). Characterization by two-endpoint comparisons of the genetic toxicity profiles of vinyl chloride and related etheno-adduct forming carcinogens in *Drosophila*. *Carcinogenesis* 17:1083-1092.

Barbin A, Bresil H, Croisy A, Jacquignon P, Malaveille C, Montesano R, Bartsch H (1975) Liver-microsome-mediated formation of alkylating agents from vinyl bromide and vinyl chloride. *Biochem biophys Res Commun* 67,:596-603.

Bartsch H, Malaveille C, Barbin A, Planche G (1979) Mutagenic and alkylating metabolites of halo-ethylenes, chlorobutadienes and dichlorobutenes produced by rodent or human liver tissues. Evidence for oxirane formation by P450-linked microsomal mono-oxygenases. *Arch Toxicol* 41: 249-277.

Bartsch H. (1976) Mutagenicity tests in chemical carcinogenesis. In: Rosenfeld C, Davis W, eds, *Environmental Pollution and Carcinogenic Risks* (IARC Scientific Publications No. 13), Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp. 229-240.

Benya TJ, Busey WM, Dorato MA, Bertheau PE (1982) Inhalation carcinogenicity bioassay of vinyl bromide in rats. *Toxicol appl Pharmacol* 64: 367-379.

Bolt HM, Filser JG, Hinderer RK (1978) Rat liver microsomal uptake and irreversible protein binding of [1,2-14C]-vinyl bromide. *Toxicol Appl Pharmacol* 44: 481-489.

Bolt HM, Laib RJ, Stöckle G (1979) Formation of pre-neoplastic hepatocellular foci by vinyl bromide in newborn rats. *Arch Toxicol* 43: 83-84.

Bolt HM, Filser JG, Laib RJ, Ottenwälder H (1980) Binding kinetics of vinyl chloride and vinyl bromide at very low doses. *Arch Toxicol, Suppl* 3: 129-142.

Bolt, H.M., J.G. Filser, and R.J. Laib. (1981). Covalent binding of haloethylenes. *Adv Exp Med Biol* 136:667-683.

Bolt HM, Laib RJ, Filser J (1982) Reactive metabolites and carcinogenicity of halogenated ethylenes. *Biochem Pharmacol* 31: 1-4.

Bolt HM (1988a) Carcinogenicity of ethylene and its derivatives: structural considerations. In: *Chemical Carcinogens – Activation Mechanisms, Structural and Electronic Factors, and Reactivity*, eds. Politzer P, Martin jr FJ, *Bioactive Molecules*, Vol.5, pp. 177-187. Elsevier, Amsterdam.

Bolt, H.M. (1988b). Roles of etheno-DNA adducts in tumorigenicity of olefins. *Crit Rev Toxicol* 18:299-309.

Bolt HM (2005) Vinyl chloride – a classical industrial toxicant of new interest. *Crit Rev Toxicol* 35: 307-323.

Bolt HM, Huici-Montagud A (2008) Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens. *Arch Toxicol* 82: 61-64.

Cantoreggi S, Keller DA (1997) Pharmacokinetics and metabolism of vinyl fluoride in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 143: 130-139.

Conolly RB, Jaeger RJ (1977) Acute hepatotoxicity of ethylene and halogenated ethylenes after PCB pretreatment. *Environ Health Perspect* 21: 131-135.

Conolly RB, Jaeger RJ, Szabo S (1978) Acute hepatotoxicity of ethylene, vinyl fluoride, vinyl chloride, and vinyl bromide after Aroclor 1254 pretreatment. *Exp Mol Pharmacol* 28: 25-33.

Drew RT, Patel JM, van Stee EW (1976) The effects of vinyl bromide exposure in rats pretreated with phenobarbital or diethylmaleate (Abstract No. 204). *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 37, 176-177.

Fawcett, H.H. (1976) Investigation of Agents Which Are Newly Suspected As Occupational Health Hazards. Vinyl Halides (Vinyl Fluoride and Vinyl Bromide), Rockville, MD, Tracor Jitco, Inc., pp. 9-12.

Feron VJ, Hendriksen CFM, Speek AJ, Til HP, Spit BJ (1981) Lifespan oral toxicity study of vinyl chloride in rats. *Fd Cosmet Toxicol* 19: 317-333.

Filser JG, Bolt HM (1979) Pharmacokinetics of halogenated ethylenes in rats. *Arch Toxicol* 42: 123-136.

Filser JG, Bolt HM (1981) Inhalation pharmacokinetics based on gas uptake studies. 1. Improvement of kinetic models. *Arch. Toxicol* 47: 279-292.

Filser JG, Jung P, Bolt HM (1982) Increased acetone exhalation induced by metabolites of halogenated C1 and C2 compounds. *Arch Toxicol* 49: 107-116.

Gargas ML, Andersen ME (1982) Metabolism of inhaled brominated hydrocarbons: Validation of gas uptake results by determination of a stable metabolite. *Toxicol Appl Pharmacol* 66: 55-68.

Guengerich FP, Mason PS, Stott WT, Fox TR, Watanabe PG (1981) Roles of 2-haloethylene oxides and 2-haloacetaldehydes derived from vinyl bromide and vinyl chloride in irreversible binding to protein and DNA. *Cancer Res* 41: 4391-4398.

IARC (1986) Vinyl bromide. In: *IARC Monographs on the Evaluation of the*

Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 39, Lyon, pp. 133-145.

IARC (1999) Vinyl bromide, In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 71, Part 2, Lyon, pp. 923-928.

IARC (2008) Vinyl bromide, In: IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 97, Lyon, pp. 445-454.

Leong BKJ, Torkelson TR (1970) Effects of repeated inhalation of vinyl bromide in laboratory animals with recommendations for industrial handling. *Am Ind Hyg Assoc* 31: 1-11.

Lijinsky W, Andrews AW (1980) Mutagenicity of vinyl compounds in *Salmonella typhimurium*. *Teratog. Carcinog Mutagenesis* 1: 259-267.

Loyal Gain (2006) Loyal Gain Enterprise Limited, Products, Organic Chemicals [available at: <http://www.loyalgain.cn/product/Organic.htm>; accessed 14.10.2007].

Maltoni C, Lefemine G (1975) Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride: current results.- *Ann NY Acad Sci* 246: 195-218.

Maltoni C, Lefemine G, Ciliberti A, Cotti G, Carretti D (1974) Vinyl chloride carcinogenesis. Current results and perspectives. *Med Lav* 65:421-444.

Maltoni, C., G. Lefemine, A. Ciliberti, G. Cotti, and D. Carretti. (1981). Carcinogenicity bioassays of vinyl chloride monomer: a model of risk assessment on an

experimental basis. *Environ Health Perspect* 41:3-29:3-29.

Ortiz de Montellano PR, Kunze KL, Beilan HS, Wheeler C (1982) Destruction of cytochrome P-450 by vinyl fluoride, fluoroxene, and acetylene. Evidence for a radical intermediate in olefin oxidation. *Biochemistry* 21: 1331-1339.

Ottenwälder H, Bolt, HM (1980) Metabolic activation of vinyl chloride and vinyl bromide by isolated hepatocytes and hepatic sinusoidal cells. *J Environ Pathol Toxicol* 4: 411-417.

Ottenwälder H, Laib RJ, Bolt HM (1979) Alkylation of RNA by vinyl bromide metabolites in vitro and in vivo. *Arch Toxicol* 41: 279-286.

SCOEL/SUM/109 Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk Assessment for Vinyl Chloride. November 2004.

Storm JE, Rozman KK (1997) Evaluation of alternative methods for establishing safe levels of occupational exposure to vinyl halides. *Reg Toxicol Pharmacol* 25: 240-255.

Swenberg, J.A., N. Fedtke, F. Ciroussel, A. Barbin, and H. Bartsch. (1992). Etheno-adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 13(4):727-729.

VanStee EW, Patel JM, Gupta BN, Drew RT (1977) Consequences of vinyl bromide debromination in the rat (Abstract no. 105). *Toxicol Appl Pharmacol* 41: 175.