

Convenio de Rotterdam - Aplicación del procedimiento de consentimiento fundamentado previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional

Documento de orientación para la adopción de decisiones

Óxido de etileno



Secretaría del Convenio de Rotterdam sobre el Procedimiento de Consentimiento Fundamentado Previo Aplicable a Ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos Objeto de Comercio Internacional

Convenio de Róterdam - Aplicación del procedimiento de consentimiento fundamentado previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional

Documento de orientación para la adopción de decisiones

Óxido de etileno

Secretaría del Convenio de Rotterdam sobre el Procedimiento de Consentimiento Fundamentado Previo Aplicable a Ciertos Plaguicidas y Productos Químicos Peligrosos Objeto de Comercio Internacional

Roma - Ginebra, Febrero 2001

Mandato

El Convenio de Rotterdam sobre el Procedimiento de Consentimiento Fundamentado Previo aplicable a ciertos plaguicidas y productos químicos peligrosos objeto de comercio internacional fue aprobado por la Conferencia de Plenipotenciarios celebrada en Rotterdam los días 10 y 11 de septiembre de 1998. La misma Conferencia también aprobó una Resolución sobre disposiciones provisionales con objeto de aplicar un procedimiento de CFP provisional entre el momento de la adopción del Convenio y el de su entrada en vigor, y de preparar su funcionamiento efectivo una vez que entre en vigor.

En el párrafo 7 de esa Resolución se decidió que todos los productos químicos que hayan sido identificados para su inclusión en el procedimiento de CFP en el marco del procedimiento CFP original, pero en relación con los cuales no se hayan distribuido documentos de orientación para la adopción de decisiones antes de la fecha en que el Convenio se abra a la firma, quedarán sujetos al procedimiento de CFP provisional tan pronto como el Comité Intergubernamental de Negociación (CIN) haya probado los correspondientes documentos de orientación para la adopción de decisiones.

Por consiguiente, durante su séptimo período de sesiones, celebrado en Ginebra del 30 Octubre al 3 de Noviembre de 2000, el CIN aprobó documento de orientación para la adopción de decisiones relativo al Óxido de etileno (Decisión INC.7/2), como resultado de lo cual ese producto químicos quedaron sujeto al procedimiento de CFP provisional.

Durante la primera reunión de la Conferencia de las Partes, celebrada del 20-24 de septiembre del 2004, se acordó incluir óxido de etileno en el anexo III del Convenio de Róterdam, como consecuencia esta sustancia química esta sujeta al procedimiento de CFP.

El documento de orientación para la adopción de decisiones relativos a esos productos químicos se comunicaran a las Autoridades Nacionales Designadas el 1º de febrero de 2005, con la solicitud de que envíen una respuesta a la Secretaría sobre la futura importación del producto químico, de conformidad con los artículos 7 y 10, del Convenio de Rotterdam.

Descargo de responsabilidad

El empleo de nombres comerciales en el presente documento tiene por objeto principal facilitar la identificación correcta del producto químico. No significa aprobación o desaprobación de ninguna compañía en particular. Como no es posible incluir todos los nombres comerciales que se están utilizando, en el presente documento se dan sólo algunos nombres empleados corrientemente y nombres comerciales publicados.

Aunque se considera exacta la información suministrada sobre la base de los datos disponibles en el momento de prepararse este documento de orientación para la toma de decisiones, la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO) y el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) declinan toda responsabilidad respecto de cualquier omisión y consecuencia de la misma. Ni la FAO ni el PNUMA se considerará responsable de ningún tipo de lesión,

pérdida, daño o perjuicio que pudiera sufrirse como resultado de la importación o prohibición de importar los productos químicos en cuestión.

Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no entrañan, por parte de la FAO o del PNUMA, juicio alguno respecto de la condición jurídica de países, territorios, ciudades o regiones, o de sus autoridades, ni respecto del traslado de sus fronteras o límites.

Indice	
	Página
Abreviaturas	III
Óxido de etileno	1

ABREVIATURAS QUE PUEDEN APARECER EN ESTE DOCUMENTO

(NOTA: En esta lista no se incluyen elementos químicos ni plaguicidas)

<	menor que
=	menor o igual a
<<	mucho menor que
>	mayor que
=	mayor o igual a
µg	microgramo
a.i.	ingrediente activo
ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
ADI	ingesta diaria admisible
ADP	difosfato de adenosina
ATP	trifosfato de adenosina
BBA	Biologische Bundesanstalt für Land-und Forstwirtschaft
b.p	punto de ebullición
bw	peso corporal
°C	grado Celsius (Centígrado)
CA	Chemicals Association
CCPR	Comité del Codex sobre Residuos de Plaguicidas
CFP	consentimiento fundamentado previo
CHO	ovario del hámster chino
CIIC (IARC)	Centro Internacional de investigación sobre el cáncer
COP	contaminante orgánico persistente
D	Polvo
EC	concentrados emulsionables
EC50	concentración eficaz, 50 (%)
ED50	dosis eficaz, 50 (%)
EHC	criterios de salud ambiental
ERL	límite residual especial
FAO	Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación
g	gramo
GAP	buenas prácticas agrícolas
GL	nivel de referencia
GR	gránulos
ha	hectárea
i.m.	intramuscular
i.p.	intraperitoneal
IARC (CIIC)	International Agency for Research on Cancer
IC50	concentración de inhibición, 50 (%)
IPCS	International Programme on Chemical Safety (Programa Internacional de Protección frente a los Productos Químicos)
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry (Unión Internacional de Química)

ABREVIATURAS QUE PUEDEN APARECER EN ESTE DOCUMENTO

	Pura y Aplicada)
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (Reunión conjunta FAO/OMS sobre residuos de plaguicidas (reunión conjunta del Grupo de expertos de la FAO sobre residuos de plaguicidas en los alimentos y el medio ambiente y un grupo de expertos de la OMS sobre residuos de plaguicidas))
k	kilo-(x1000)
kg	kilogramo
Koc	logaritmo del coeficiente de separación carbono orgánico-agua
l	litro
LC ₅₀	concentración letal, 50 (%)
LD ₅₀	dosis letal, 50 (%)
LOAEL	nivel con efectos perjudiciales mínimos observados
LD ₁₀	dosis letal mínima
LOEL	nivel con efectos mínimos observados
m	metro
m.p.	punto de fusión
mg	miligramo
ml	mililitro
mPa	miliPascal
MRL	límite máximo para residuos
MTD	dosis máxima tolerada
NCI	National Cancer Institute
ng	nanogramo
NIOSH	National Institute of Occupational Safety and Health
NOAEL	nivel sin efectos perjudiciales observados
NOEL	nivel sin efectos observados
OMS (WHO)	Organización Mundial de la Salud
OP	plaguicida organofosforado
PHI	intervalo anterior a la cosecha
PNUMA (UNEP)	Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente
Pow	logaritmo del coeficiente de separación octanol-agua
ppm	partes por millón (utilizado únicamente en referencia a la concentración de un plaguicida en una dieta experimental. En todos los demás contextos se utilizan los términos mg/kg o mg/l)
RfD	dosis de referencia para la exposición oral crónica
SBC	Secretariat of the Basel Convention (Secretaría del Convenio de Basilea)
SC	concentrado soluble
SG	gránulos solubles en agua
SL	concentrado soluble
SMR	tasa estandarizada de mortalidad
STEL	límite de exposición de corto plazo
TADI	ingesta diaria admisible temporaria

ABREVIATURAS QUE PUEDEN APARECER EN ESTE DOCUMENTO

TLV	valor límite umbral
TMDI	ingesta diaria máxima teórica
TMRL	límite máximo temporario para residuos
TWA	media ponderada por el tiempo
UE	Unión Europea
UNEP (PNUMA)	United Nations Environment Programme
USEPA	United States Environmental Protection Agency
UV	ultravioleta
VOC	compuesto orgánico volátil
WHO (OMS)	World Health Organization
WP	polvo humectable
Wt	peso

CFP - Documento de orientación para la adopción de decisiones en relación con un producto químico prohibido o rigurosamente restringido

Óxido de etileno

Publicado: 1° febrero 2001

Nombre común	Óxido de etileno (ISO)
Otros nombres/sinónimos	oxirana (CA, IUPAC); dihidrooxirana; óxido de dimetileno; 1,2-epoxietano; DET; óxido de eteno; oxano, α,β -oxidoetano.
No. CAS	75-21-8
Categoría de uso	Plaguicida
Uso	<p>El óxido de etileno es un potente alcalinizante. Su capacidad de reacción química hace que se emplee ampliamente como producto intermedio en la industria química y como un plaguicida eficaz.</p> <p>Se ha informado de los usos siguientes:</p> <p>Usos industriales: prácticamente todo el óxido de etileno producido se utiliza como producto intermedio en la producción de distintos productos químicos, con inclusión de, extoxilatos, glicol de etileno, etanol aminas, glicoléteres, di-, tri y polietilenos y poliéster tereftálico de polietileno. Algunos de esos productos químicos se utilizan en la producción de agentes activos de superficie, anticongelantes y plásticos para fibras, películas y materiales de envasado.</p> <p>Uso como esterilizante: Una pequeña fracción del total de la producción de óxido de etileno, puro o en combinación con otros gases inertes, como por ejemplo, dióxido de carbono y nitrógeno, se utiliza para esterilizar instrumentos empleados en los sectores de la salud, la imprenta y productos de la madera. El óxido de etileno se utiliza en otras industrias para esterilizar productos sensibles al calor (<i>BUA, 1993</i>).</p> <p>Uso como plaguicida: Una fracción pequeña del total de la producción del óxido de etileno también se utiliza para la lucha contra insectos y microorganismos mediante la fumigación de hierbas y especies, y para la lucha contra las plagas de la lana y las pieles. También se utiliza de forma limitada para el tratamiento de áreas vacías de almacenamiento de alimentos, el procesamiento de alimentos, instalaciones plantas de preservación y áreas de esquilado. Anteriormente, su uso estaba limitado en gran medida a la fumigación de productos almacenados y de lugares de almacenamiento.</p> <p>En 1996, en el Canadá, el 95% de la producción se utilizaba para la manufacturación de glicol de etileno. En 1976, en los Estados Unidos de América, se calculó que un 4% se utilizaba en la manufacturación de surfactantes un 1% como un esterilizante antimicrobiano o como fumigante insecticida, y menos del 0,2% (500.000 kilos) de la producción se utilizaba para la esterilización en hospitales (<i>Glaser, 1979</i>); <i>OMS, 1978</i>). Se calcula que en Bélgica un 0,07% del consumo total de óxido de etileno (120000 kilos) se utilizó en 1980 en las industrias de cuidados sanitarios y productos médicos (<i>Wolfs et al., 1983</i>).</p>

Nombres comerciales	Anprolene; Melgas; Merpal; SterigasP (productos puros); Carboxide; Cartox; Etox; Oxifume 20; 30; Sterigas 90/10; Steroxide 20; T-gas (fórmulas con dióxido de carbono); Oxifume 12; Sterigas 12/88; Steroxide 12/88 (formulaciones con fluorocarbonos); Etoxiol; Amprolene; Anproline.
Tipos de formulación	Gas licuado.
Fabricantes principales	Belco Resources, Inc.

Razones para su inclusión en el procedimiento de CFP

El óxido de etileno se incluye en el procedimiento de CFP sobre la base de información relativa a la prohibición de su producción y a su uso rigurosamente restringido como plaguicida para la agricultura. No se ha recibido información sobre sus usos industriales o como esterilizante. Su inclusión se recomendó en la octava reunión del Grupo Mixto de Expertos FAO/PNUMA sobre consentimiento fundamentado previo.

Resumen de las medidas de control (para más detalles véase el anexo 2)

Siete países y la Unión Europea presentaron informes sobre medidas de control. En seis países (Alemania, Austria, Belice, Eslovenia, Reino Unido y Suecia) el óxido de etileno se notificó su uso prohibido como plaguicida. China notificó que su uso se había restringido como plaguicida a la fumigación de depósitos de almacenamiento, contenedores y cabinas vacías. En la Unión Europea, todavía se permite su uso como plaguicida para el control de la lana y para las plagas y usos industriales. La razón para la adopción de medidas de control por la mayoría de los países es la preocupación respecto de los efectos de la sustancia en la salud humana especialmente en relación con la carcinogenicidad.

Clasificación del peligro, por organización

OMS	Fumigante gaseoso o volátil que no aparece clasificado de conformidad con la clasificación de plaguicidas por peligro recomendada por la OMS (<i>IPCS, 1998-1999</i>).
EPA	Grupo B1 (posible carcinógeno para los seres humanos) (<i>USEPA, 1998</i>).
UE	Tóxico; carcinógeno, cat. 2; mutágeno, cat. 2 (clasificación de acuerdo con la Directiva 67/548/EEC sobre la aproximación de las leyes, las reglamentaciones y las disposiciones administrativas en relación con la clasificación, el envasado y el etiquetado de las sustancias peligrosas, 12° ATP, 1991).
CIIC	Grupo 1 (carcinógeno para los seres humanos). (<i>IACR, 1994</i>).

Medidas de protección adoptadas respecto del producto químico

Medidas para reducir la exposición

Es preferible utilizar medidas de control en el lugar de trabajo en vez de equipo de protección personal. No obstante, para algunos trabajos (como trabajos al aire libre, acceso de entrada

confinado, trabajos realizados solamente en forma esporádica, o trabajos realizados cuando se están emplazando medidas de control en el lugar de trabajo), puede ser apropiado utilizar equipo de protección personal.

Las recomendaciones que figuran a continuación se deberán utilizar solamente como guía ya que pueden no ser adecuadas para todo tipo de situación:

Evitar el contacto del óxido de etileno con la piel. Usar guantes y ropa protectora. Los proveedores y fabricantes de equipo de seguridad pueden proporcionar recomendaciones sobre el material para los guantes y ropa protectora más adecuados para su tipo de operación.

Mantener toda la ropa protectora (trajes, guantes, calzado, tocados) limpia y disponible para su uso todos los días y ponérsela antes de comenzar el trabajo. Hoechst Celanese *et al.* (1995) recomiendan el polietileno clorinado, una goma sintética, como material protector. El uso inadecuado de respiradores es peligroso. Ese tipo de equipo se debería utilizar únicamente si el empleador tiene un programa escrito en el que se tienen en cuenta las condiciones del lugar de trabajo, los requisitos para la capacitación de los trabajadores, pruebas para asegurar que la medida del respirador es la correcta para el trabajador y exámenes médicos. En cualquier nivel de exposición, usar una máscara de oxígeno aprobada con aprovisionamiento de aire del exterior que cubra todo el rostro y se opere en el modo de presión positiva o que cubra todo el rostro y también tenga una capucha o un casco y se opere en el modo de flujo continuo, o utilizar un aparato aprobado de respiración autónomo con una máscara que cubra todo el rostro y se opere en el modo de presión a demanda u otro modo de presión positiva.

Siempre que exista la posibilidad de exposición a óxido de etileno debe utilizarse equipo protector personal adecuado.

La ropa protectora deberá ser idónea para la manipulación del óxido de etileno. Muchos materiales utilizados para guantes y trajes son permeables al óxido de etileno y no proporcionan una protección adecuada. Incluso soluciones diluidas de óxido de etileno pueden causar graves quemaduras químicas.

La exposición a 800 ppm es inmediatamente peligrosa para la vida y la salud. Si existe la posibilidad de estar expuesto a más de 8000 ppm, utilizar un aparato aprobado de respiración autónomo con una máscara que cubra todo el rostro y se opere en el modo de flujo continuo u otro modo de presión positiva (*New Jersey Department of Health and Senior Services, 1994*).

El óxido de etileno derramado debe dejarse evaporar o diluirse en agua 22:1 en un espacio abierto y 100:1 en un área cerrada para eliminar el peligro de incendio.

El óxido de etileno es más pesado que el aire y puede trasladarse a ras del suelo y llegar a una fuente de ignición remota que puede causar a una retrogresión del fuego. En contacto con superficies altamente catalíticas puede ocurrir una polimerización peligrosa.

Envasado y etiquetado

Se deben seguir las *Directrices revisadas de la FAO sobre el etiquetado correcto de los plaguicidas (1995)*.

El Comité de Expertos de las Naciones Unidas en transporte de mercaderías peligrosas clasifica el producto químico en:

Clase de peligro: 2,3

Envasado: Evitar la contaminación del material de embalaje. El óxido de etileno puede reaccionar violentamente con metales como por ejemplo, el cobre, la plata, el magnesio y sus aleaciones, ácidos, bases orgánicas, amoníaco y otros muchos materiales.

Proteger los envases para evitar daños físicos, verificar cada tanto que no haya pérdidas. Almacenar en tanques o contenedores al aire libre, alejados y protegidos de los rayos del sol, revestidos de material

aislante, equipados con un sistema de refrigeración y agua adecuados. El almacenamiento en lugares cerrados se debe limitar a pequeñas cantidades. Ubicar el material en armarios para líquidos inflamables a prueba de incendios con arreglo a las reglamentaciones (ITII, 1988).

Alternativas

Los países notificadores no presentaron alternativas.

Entre las alternativas para los productos almacenados, cabe citar los fumigantes químicos (fosfato de aluminio, dióxido de azufre), los gases inertes, como por ejemplo, el dióxido de carbono, la radiación, y tratamientos de calor y frío.

Es fundamental que antes de que un país estudie la posibilidad de optar por cualquiera de las alternativas presentadas, se asegure de que el uso es adecuado para sus necesidades nacionales.

Eliminación de desechos

Los desechos se deben eliminar de conformidad con las disposiciones del Convenio de Basilea sobre el control de los movimientos transfronterizos de los desechos peligrosos y su eliminación, las directrices formuladas en el marco de ese Convenio (SCB, 1994) y los acuerdos regionales pertinentes.

Véanse las *Directrices de la FAO para evitar existencias de plaguicidas caducados* (1995) y el *Manual sobre el control y el almacenamiento de plaguicidas* (FAO, 1996).

Usar ropa protectora y máscaras de oxígeno apropiados para materiales tóxicos peligrosos.

El óxido de etileno es muy inflamable. Su incineración no es una opción. La eliminación del óxido de etileno debe encargarse únicamente a alguien que conozca adecuadamente las propiedades de ese producto.

Se debe tener presente que los métodos recomendados en los prospectos no siempre son aplicables en todos los países. Se debe examinar la posibilidad de utilizar tecnologías de destrucción alternativas.

Límites de exposición

	Tipo de límite	Valor
Alimentos	LMR (límite máximo para residuos en mg/kg) en productos especificados (FAO/OMS, 1969).	No se asignan LMR.
	IDA (ingesta diaria admisible) en la dieta del JMPR en mg/kg (FAO/OMS, 1969).	No se asigna IDA.
Lugar de trabajo	EE.UU. (Occupational Safety and Health Agency)	
	8 horas (límite máximo de exposición)	1 ppm LME
	15 minutos límite de exposición a corto plazo	5 ppm LECP
	EE.UU. VLM; PPT (valor límite máximo, promedio ponderado por el tiempo) (ACGIH, 1999).	1 ppm (1,8 mg/m ³)

Primeros auxilios

Primeros Auxilios: Trasladar la víctima al exterior. Llamar a servicios médicos de emergencia. Aplicar respiración artificial, si la víctima no respira. Si la víctima ha ingerido o inhalado la sustancia no debe utilizarse el método boca a boca; inducir la respiración artificial con la ayuda de una máscara de bolsillo provista de una válvula de seguridad u otro artefacto médico de respiración. Administrar oxígeno si es difícil la respiración. Quitar y aislar la ropa y el calzado contaminado. En caso de contacto con la sustancia, enjuagar la piel y los ojos inmediatamente dejando correr al agua por lo menos durante 20 minutos. En caso de contacto con gas licuado, descongelar las partes congeladas con agua tibia. Mantener a la víctima abrigada y en reposo. Mantener a la víctima en observación. Los efectos del contacto o la inhalación puede retrasarse. Hay que asegurarse de que el personal médico conoce los materiales de la contaminación y toma precauciones para protegerse. (*Departamento de Transporte de los EE.UU.*)

Anexos

Anexo 1	Información adicional sobre la sustancia
Anexo 2	Información sobre las medidas de control notificadas
Anexo 3	Lista de autoridades nacionales designadas
Anexo 4	Fuentes de consulta

ANEXO 1 - Información adicional sobre la sustancia

1 Propiedades físicas y químicas

1.1	Características	El óxido de etileno es un gas incoloro e inflamable.
1.2	Fórmula	C ₂ H ₄ O
	Nombre químico	Oxirano (CA)
	Grupo químico	Epoxido
1.3	Solubilidad	Miscible con agua y la mayoría de los solventes orgánicos.
1.4	logSo/a	-0,30 (<i>Hansch and Leo, 1995</i>).
1.5	Presión de vapor	146 kPa a 20°C (<i>CSA</i>).
1.6	Punto de fusión	-111°C (<i>Budavari, 1989</i>)
1.7	Inflamabilidad	La inflamabilidad en el aire esta del volumen >3%. El punto de inflamación es -20°C.
1.8	Reactividad	Es un producto químico altamente reactivo.

2 Toxicidad

2.1 General

2.1.1	Modo de actuación	El óxido de etileno forma aductos macromoleculares con las proteínas y los ácidos nucleicos. Los aminoácidos de las proteínas con que reacciona son la cisteína, histidina y valina (si tienen terminal N, como en la hemoglobina). El principal aducto de ADN es 7-(2-hidroxietilo)-guanina (<i>Bolt, 1988</i>). El óxido de etileno es electrofílico y tiene un efecto de alquilación directa en las proteínas y los ácidos nucleicos. Se dispersa en forma rápida y relativamente uniforme en los organismos. Por consiguiente, en teoría puede alcanzar todos los tejidos y éstos pueden quedar expuestos a las propiedades de alquilación del óxido de etileno. Se ha demostrado que las células productoras de gametos también están expuestas (<i>BUA, 1993</i>).
2.1.2	Absorción	En estudios de inhalación con ratones se demostró que el óxido de etileno es muy soluble en la sangre. Cabe esperar que la absorción pulmonar sea rápida y que dependa únicamente de la velocidad de ventilación alveolar y de la concentración de óxido de etileno en el aire aspirado (<i>Ehrenberg et al., 1974</i>). El óxido de etileno se absorbe con facilidad por vía oral, cutánea, respiratoria y se distribuye en todos los tejidos a través de la circulación sanguínea (<i>BUA, 1993</i>).
2.1.3	Metabolismo	Los datos disponibles sobre animales indican que hay dos vías posibles para el metabolismo del óxido de etileno, a saber, la hidrólisis y la conjugación de glutatión. En un período de 24 horas, entre el 7% y el 24% de la dosis aplicada a perros fue excretada en la orina en forma de

1,2-etanediol (*Martis et al., 1982 en OMS, 1985*).

En el suero de 18 trabajadores que se vieron expuestos en su lugar de trabajo al óxido de etileno, se observó que la concentración en sangre de 1,2-etanediol era elevada en comparación a la de los grupos de control no expuestos (*Wolfs et al., 1983*).

Los resultados de estudios con ratas, conejos y monos han demostrado que parte del 1,2-etanediol se metaboliza pero que la mayor parte es excretada sin sufrir modificaciones en la orina (*Gessner et al., 1961; McChessney et al., 1971 en OMS 1985*).

2.2 Efectos conocidos en la salud humana

2.2.1 Toxicidad aguda

Síntomas de envenenamiento Se informó que la irritación de las vías respiratorias se manifestaron como ronquera (*Thiess, 1963*) y tos en 5 casos después de una exposición accidental aguda al vapor de óxido de etileno (*Metz, 1939 en OMS, 1985*).

En casi todos los casos de inhalación los efectos agudos en el sistema nervioso estuvieron marcados por náusea, vómitos repetidos y dolores de cabeza. Con menos frecuencia también se incluyó entre los efectos una disminución de la conciencia (un caso de coma), sobreexcitación, dificultad para dormir, debilidad muscular, diarrea y molestias abdominales (*Blackwood and Erskine, 1938; Metz, 1939; Capellini and Ghezzi, 1965 en OMS, 1985; Thiess, 1963*). La exposición accidental de la piel provocó efectos en el sistema nervioso, tales como náuseas y vómitos repetidos (*Sexton y Henson, 1949*). La exposición accidental de los ojos al vapor de óxido de etileno puede provocar conjuntivitis (*Thiess, 1963; Joyner, 1964*). La exposición de 12 hombres por un esterilizador con fugas provocó trastornos neurológicos (*Gros et al., 1979; Jay et al., 1982 en OMS, 1985*).

2.2.2 Exposición a corto y a largo plazo

En cuatro jóvenes que estuvieron expuestos en forma intermitente entre dos y ocho semanas al óxido de etileno (debido a un esterilizador con fugas) a niveles de aproximadamente 1.000 mg/m³, se observó una neuropatía periférica reversible con una conducción nerviosa anormal, dolores de cabeza, debilidad y una disminución de los reflejos en las extremidades, falta de coordinación, un modo de caminar con las piernas muy separadas y una encefalopatía aguda reversible con dolor de cabeza, náuseas, vómitos, letargia, accesos motores recurrentes, agitación y un electroencefalograma lento en su difusión (*Gross et al., 1979 en OMS, 1985*).

También se notificó que tres operadores de esterilizadores habían sufrido polineuropatías (*Kuzuhara et al., 1983 en OMS, 1985*).

En un estudio realizado en la Unión Soviética se notificó que había una mayor incidencia de toxemia en los embarazos en la última mitad de la gestación, así como otras complicaciones, en operadoras (14,7%) expuestas a un nivel de concentración máximo de 1 mg/m³ y trabajadoras de laboratorio (9,9%), comparada la del personal administrativo (4,6%) y grupos de control externos (8%). No obstante, de las operadoras, las primizas perdieron menos sangre en el proceso perinatal que las de otros grupos. El 10,5% de las operadoras, el 7,9% de las trabajadoras de laboratorio y el 7,7% del personal administrativo tuvieron

abortos espontáneos. Las conclusiones de este estudio no son contundentes en cuanto a los efectos perniciosos de la exposición al óxido de etileno en esas concentraciones en los resultados de los embarazos (*Yakubova et al., 1976*).

Los linfocitos de los trabajadores que esterilizan equipo médico en hospitales o fábricas tenían más aberraciones cromosómicas (*Abrahams, 1980; Pero et al., 1981; Högstedt et al., 1983*). El índice de aberración de los trabajadores que habían estado expuestos al óxido de etileno entre 0,5 y 8 años era un 50% mayor. La cantidad promedio de micronúcleos en las células de la médula del 64% de esos trabajadores era tres veces mayor que la de los grupos de control (*Högstedt et al., 1983*).

Se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas y el nivel de óxido de etileno, así como una correlación múltiple entre la frecuencia de intercambio de cromátidas hermanas y la exposición al óxido de etileno, el consumo de tabaco y la edad (*Sarto et al., 1984*). En los Estados Unidos, las frecuencias de intercambio de cromátidas hermanas en los linfocitos de 61 trabajadores encargados de esterilizar productos de cuidado de la salud se estudiaron durante dos años, comparándose las con las frecuencias de 82 individuos de grupos de control no expuestos. En el período que abarcó el estudio, se notificó que las exposiciones de media ponderada temporalmente (mpt) de 8 horas eran menores a 1,8 mg/m³. Antes de comenzar el estudio, se habían medido mpt de 8 horas de entre 0,9 y 36 mg/m³. Los trabajadores de los Estados Unidos expuestos a niveles bajos de óxido de etileno, tales como los que se encuentran en lugares de trabajo con niveles de media ponderada temporalmente de 8 horas de óxido de etileno menores a 1,8 mg/m³ antes y durante el estudio no habían mostrado frecuencias mayores de intercambio de cromátidas hermanas. Los trabajadores que habían estado expuestos a niveles de entre 5 y 36 mg/m³ antes de realizarse el estudio tenían una frecuencia mayor de intercambio de cromátidas hermanas. En los resultados se tuvieron en cuenta el consumo de tabaco, el sexo y la edad (*Stolley et al., 1984*).

Se reunieron muestras de sangre de un grupo de obreros que trabajaron en la manufactura de óxido de etileno durante períodos de hasta 14 años y también de un grupo de control constituido por personal que tenía la misma edad y los mismos hábitos de consumo de tabaco. Se hicieron cultivos de los linfocitos sanguíneos periféricos para un análisis citogenético. También se investigaron determinados parámetros inmunológicos y hematológicos. De los resultados de esos estudios no se determinó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de obreros y el grupo de control en relación con ninguno de los parámetros biológicos investigados en el estudio. No obstante, se estableció una correlación positiva ($p < 0,05$) entre la duración del empleo en la fabricación de óxido de metileno con la frecuencia de rupturas cromosómicas y con el porcentaje de neutrófilos en un recuento diferencial de glóbulos blancos, y una correlación negativa ($p < 0,05$) con el porcentaje de linfocitos. Dado que los valores de estos parámetros se mantenían dentro de los límites normales de los grupos de control, se consideró que las correlaciones no tenían efecto en la salud (*Van Sittert et al., 1985*).

Se realizó un estudio de los efectos del óxido de etileno en la salud de los trabajadores encargados de la esterilización y otro personal expuesto en procesos en que se utilizaba óxido de etileno para la esterilización de instrumentos médicos desechables. Los únicos resultados significativos se obtuvieron a través de un

análisis cromosómico de cultivos de linfocitos extraídos de los trabajadores. Se encontraron diferencias significativas en la cantidad y tipos de aberraciones cromosómicas entre los trabajadores expuestos y los grupos de control no expuestos (*Richmond et al., 1985*).

No se encontró un aumento del índice de intercambio de cromátidas hermanas en los linfocitos en grupos de 28 y 14 trabajadores que realizaban tareas de esterilización expuestos a promedios ponderados por el tiempo de 8 horas menores a 1,8 mg/m³ durante dos años y medio antes del estudio (*Högstedt et al., 1983*) y menores a 8 mg/m³ (*Hansen et al., 1984*), respectivamente. En otros cuatro estudios sobre trabajadores que realizan tareas de esterilización se observaron aumentos del índice de intercambio de cromátidas hermanas (*Garry et al., 1979; Abrahams, 1980; Yager et al., 1983; Laurent et al., 1984 en OMS, 1985*).

En un estudio de 41 trabajadores que realizan tareas de esterilización en 8 hospitales de Italia se detectaron aumentos en el intercambio de cromátidas hermanas y en las aberraciones cromosómicas de los linfocitos de trabajadores expuestos a promedios ponderados por el tiempo de 8 horas de 0,63 mg/m³ ó 19,3 mg/m³ (*Sarto et al., 1984*).

Se estableció una correlación positiva entre la inhibición de la reparación de ADN y la duración de la exposición (*Pero et al., 1981*). En el 7,1% de los trabajadores masculinos, se determinó un aumento significativo del índice de aberración cromosómica para los trabajadores expuestos durante más de 20 años pero no para los trabajadores expuestos accidentalmente o durante períodos promedio entre 12 y 17 años (*Thiess et al., 1981*).

2.2.3 Estudios epidemiológicos

En un estudio realizado en Suecia sobre la exposición al óxido de etileno (*Högstedt et al., 1979a*) se observaron dos casos de leucemia entre 68 trabajadoras de una pequeña fábrica donde se esterilizaba equipo de hospital con una mezcla de óxido de etileno y formiato de metilo. Un tercer caso, de un hombre, se atribuyó a la posible exposición a otros carcinógenos (por ejemplo, benceno). La concentración de etileno era de entre 3,6 y 128 mg/m³ y la media ponderada temporalmente de 8 horas en la zona de exposición por inhalación se calculó entre 36 ± 18 mg/m³.

En Suecia se llevó a cabo un segundo estudio para investigar los efectos carcinógenos del óxido de etileno, con 241 trabajadores hombres de una planta de producción de óxido de etileno. En los 16 años del período de observación, que abarcó desde 1961 a 1977 murieron 23 trabajadores (13,5 muertes previstas). La mayor mortalidad se debió a cáncer y enfermedades cardiovasculares. La mayor mortalidad por cáncer fueron tres casos de cáncer de estómago, (0,4 previstos) y dos casos de leucemia (0,14 previstos). No se observó un aumento de la mortalidad en los 66 individuos del grupo de control no expuestos. Se estimó que los niveles de exposición promedio eran menores a 25 mg/m³ (*Högstedt et al., 1979b*).

El óxido de etileno se fabricaba mediante el proceso de clorohidrina, de modo que es posible que haya habido una exposición significativa a otros productos químicos, tales como 1,2-dicloroetano, etileno, éter de etileno-clorohidrina y de bis(2-cloroetil). Después de esta investigación se realizó un estudio en el que se amplió el período de observación hasta 1982. Durante el período de observación de 20 años, se notificó un total de 17 casos de cáncer al Registro de Cáncer, mientras que la cantidad prevista era de 7,9 (*Högstedt et al., 1984 en OMS, 1985*).

En un estudio similar que se realizó en los Estados Unidos, 767 trabajadores hombres estuvieron expuestos al óxido de etileno en una planta de producción. Se notificó que las concentraciones de óxido de etileno eran menores a 18 mg/m³. Se produjeron 46 defunciones, mientras que las previstas eran 80 (*CIIC, 1994*).

Se había realizado un estudio, entre 1960 y 1961, de trabajadores empleados durante más de un año por una empresa que producía óxido de etileno. No se encontraron diferencias significativas entre los trabajadores que trabajaban en forma permanente en el área de producción de óxido de etileno, los que habían trabajado previamente en esa área, los que trabajaban en ella en forma intermitente y otro grupo que nunca había trabajado en la producción de óxido de etileno. No obstante, un subgrupo de individuos que había estado altamente expuesto tenía menores concentraciones de hemoglobina y una linfocitosis significativa. En el seguimiento de la condición de esos trabajadores, entre 1961 y 1977, el índice de mortalidad de aquéllos que habían estado expuestos a tiempo completo a la producción de óxido de etileno era considerablemente mayor, debido, principalmente, a una mayor incidencia de leucemia, cáncer de estómago y enfermedades del sistema circulatorio. Si bien no se pudo establecer una relación directa entre las malignidades y un producto químico en particular asociado con la producción de óxido de etileno, se consideró que el óxido de etileno y el diclorido de etileno, posiblemente junto con la clorohidrina de etileno o el etileno, eran los agentes causantes (*Reynolds y Prasad, 1982*).

Se realizó un estudio de cohortes en colaboración con varios centros para examinar la posible asociación entre la exposición al óxido de etileno y la mortalidad debida al cáncer. La cohorte estaba compuesta de 2.658 hombres de 8 fábricas de productos químicos de seis empresas de la República Federal de Alemania que habían estado expuestos al óxido de etileno durante por lo menos un año entre 1928 y 1981. La cantidad de individuos en las distintas fábricas oscilaba entre 98 y 604. A la fecha de la finalización del estudio (31 de diciembre de 1982) habían muerto 268 individuos, de los cuales 68 murieron de neoplasmas malignos. No se conoce la situación vital de 63 empleados que dejaron de trabajar en la fábrica (2,4%). El índice de mortalidad normalizado de todas las causas de muertes fue de 0,87 y de todas las malignidades, de 0,97, comparados a los índices nacionales. Cuando se utilizaron los índices de los distintos estados, el índice de mortalidad normalizado fue levemente menor. Se observaron dos muertes por leucemia, mientras que el índice normalizado previsto era de 2,35, es decir 0,85. Los índices de mortalidad normalizados de carcinoma del esófago (2,0) y carcinoma del estómago (1,38) eran mayores, pero no en forma significativa. En una fábrica se seleccionó un "grupo de control" interno, compuesto por individuos de la misma edad, sexo y fecha de entrada a la fábrica, que se utilizó como comparación con el grupo expuesto. En ambos grupos se observó un "efecto de trabajador saludable". La mortalidad total y la mortalidad debida a neoplasmas malignos fueron mayores en el grupo de individuos expuestos que en el grupo de control; las diferencias no eran estadísticamente significativas. No se produjeron muertes por leucemia en el grupo de trabajadores expuestos y hubo una en el grupo de control (*Kiesselbach, 1990*).

En la República Federal de Alemania se investigó a 602 trabajadores para estudiar la mortalidad en el período comprendido entre 1928 y 1980. Se observó durante más de diez años a una subcohorte de 351 trabajadores. Los datos de control se obtuvieron de una fábrica de estireno y de estadísticas nacionales. La

exposición al óxido de etileno generalmente había sido menor de 9 mg/m³. No se dio ninguna información con respecto al uso de equipo de protección personal. Los trabajadores también estaban expuestos a muchos otros productos químicos. También se observaron episodios de exposición a concentraciones de óxido de etileno superiores al nivel de referencia. Se produjeron 56 muertes, comparadas a las 76,6 previstas. Hubo 14 muertes debidas a cáncer, comparadas a las 16,6 previstas. En la subcohorte de 351 trabajadores, no hubo un aumento significativo del índice de mortalidad producido por enfermedades renales (3, comparadas a 0,4 previstas) (*Thiess et al., 1981*).

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo para examinar la mortalidad en 2.174 hombres empleados entre 1940 y 1978 por una importante empresa de productos químicos que tenía a su cargo un departamento de producción de productos químicos en el que se utilizaba o producía óxido de etileno. Se realizaron comparaciones entre la población general de los Estados Unidos, la población regional y un grupo de 26.965 hombres no expuestos que trabajaban en las mismas fábricas. De las comparaciones con los índices de mortalidad general de los Estados Unidos se llegó a la conclusión que había habido menos muertes que las previstas en el grupo expuesto al óxido de etileno, debido a todas las causas y para el total de cánceres. No se observó una mayor cantidad estadísticamente significativa de muertes producidas por una causa en particular. Se observaron siete muertes, debidas a leucemia y cáncer de páncreas, mientras que las previstas eran de 3,0 y 4,1. Sin embargo, en la subcohorte de hombres que trabajaban en sitios donde probablemente se concentraban los mayores niveles de exposición medios y altos, se observó una muerte por cáncer de páncreas (0,9 prevista) y ninguna por leucemia. Cuatro de los siete hombres que murieron de leucemia y seis de los siete que murieron de cáncer de páncreas trabajaban en el departamento de clorohidrina, donde, según se consideró, había pocas posibilidades de estar expuesto al óxido de etileno. El riesgo relativo de muerte debida a cada una de las enfermedades estaba estrechamente relacionado a la duración del empleo en ese departamento. Cuando se excluyó a los hombres que trabajaban en el departamento de clorohidrina, no se pudo probar una asociación entre la exposición al óxido de etileno y el cáncer de páncreas o la leucemia. Además de no haberse podido demostrar asociaciones independientes del óxido de etileno, de los resultados del departamento de clorohidrina se puede deducir que probablemente la leucemia y el cáncer de páncreas estaban asociados fundamentalmente con la producción de clorohidrina de etileno o clorohidrina de propileno, o ambas. Esos resultados ponen de relieve la importancia de examinar exposiciones adicionales asíncronas concurrentes en las poblaciones de seres humanos expuestos al óxido de etileno (*Greenberg, 1990*).

Se realizó un estudio de cohortes de la mortalidad entre 2.876 hombres y mujeres expuestos al óxido de etileno durante su fabricación y uso en Inglaterra y Gales. La cohorte incluía empleados de tres empresas que producían óxido de etileno y compuestos derivados tales como glicoles de polietileno y etoxilatos, de una empresa que fabricaba alkóxidos del óxido de etileno y de ocho hospitales con unidades de esterilización con óxido de etileno. Si bien no se dispone de datos sobre la higiene industrial con anterioridad a 1977, desde esa época la exposición de media ponderada temporalmente ha sido menor a 5 ppm casi en la mayoría de los trabajos y menores de 1 ppm en muchos. En el pasado la exposición era probablemente un poco mayor. Contrariamente a otros estudios, no se observó

una mayor incidencia clara de leucemia (tres muertes, contra 2,09 muertes previstas), ni se observó un aumento en la incidencia del cáncer de estómago (cinco muertes, contra 5,95 muertes previstas). Esta incompatibilidad con los resultados de estudios anteriores puede obedecer a diferencias en los niveles de exposición. La mortalidad total debida al cáncer fue similar a la mortalidad prevista en los índices de mortalidad nacional y local debidos a esta enfermedad. Para algunos cánceres específicos se observaron tasas levemente mayores, pero no se pudo establecer un vínculo preciso con la exposición al óxido de etileno. No se observó una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares. Si bien en los resultados de este estudio no se excluyó la posibilidad de que el óxido de etileno fuera un carcinógeno humano, se dio a entender que todo riesgo de cáncer provocado por exposiciones ocupacionales permitidas en la actualidad es pequeño (*Gardner, 1989*).

Se estudió la mortalidad producida por el cáncer en trabajadores expuestos al óxido de etileno en 10 cohortes separadas, que incluían alrededor de 29.800 trabajadores y 2.540 muertes. En el estudio se presenta un examen y un metaanálisis de esos estudios, principalmente para la leucemia, linfomas no relacionados con la enfermedad de Hodgkin, cáncer de estómago, cáncer de páncreas y cáncer del cerebro y del sistema nervioso. Se evaluó la magnitud y coherencia de los índices de mortalidad normalizados (IMN) para los estudios individuales y combinados, así como las tendencias por intensidad o frecuencia de exposición, duración de la exposición y latencia (tiempo desde la primera exposición). Se examinaron las exposiciones a otros productos químicos presentes en el lugar de trabajo como posibles variables que podían producir resultados erróneos. De tres pequeños estudios inicialmente se llegó a la conclusión de que existía una asociación entre el óxido de etileno y la leucemia, pero en siete estudios realizados posteriormente los IMN de la leucemia fueron mucho menores. En los estudios combinados el IMN fue de 1,06 (intervalo de confianza del 95% (95% IC) 0,73-1,48). Se pudo entrever una tendencia por duración de la exposición ($p = 0-19$) y también un aumento con una latencia más prolongada ($p = 0,07$), pero no se demostró una tendencia generalizada en el riesgo de leucemia por intensidad o frecuencia de la exposición y un análisis de exposición acumulativa incluido en el estudio de mayor envergadura tampoco indicó una asociación cuantitativa. También se señaló que en los dos estudios en que se había detectado un mayor riesgo los trabajadores habían estado expuestos a otros carcinógenos potenciales. En el caso de los linfomas no relacionados con la enfermedad de Hodgkin existía un riesgo insinuado general (IMN = 1,35, 95% IC 0,93-1,90). Los desgloses por intensidad o frecuencia de la exposición,

duración de la exposición, o latencia no fueron indicativos de una asociación, pero en el estudio más amplio se observó una tendencia positiva por exposición acumulativa ($p = 0,05$). Se observó un aumento insinuado del IMN general en relación con el cáncer de estómago (IMN = 1,28, 95% IC 0,98-1,65) (IC 0,73-2,26) cuando se tomaba en cuenta la heterogeneidad en las estimaciones de riesgo, pero los análisis por intensidad o duración de la exposición o exposición acumulativa no confirmaron una asociación causal en el caso del cáncer de estómago. Los IMN generales y los análisis respuesta a la exposición no indicaron un riesgo de cáncer de páncreas debido a la exposición al óxido de etileno (IMN = 0,98), cáncer de cerebro y del sistema nervioso (IMN = 0,89), o cáncer total (IMN = 0,94). Si bien los datos con que se cuenta en la actualidad no

proporcionan pruebas firmes y convincentes de que el óxido de etileno cause leucemia o linfomas no relacionados con la enfermedad de Hodgkin, las conclusiones todavía no son definitivas y es necesario realizar más estudios con poblaciones expuestas (*Shore, 1993*).

2.3 Estudios de toxicidad con animales de laboratorio y sistemas in vitro

2.3.1 Toxicidad aguda

Oral

Las DL₅₀ para el óxido de etileno, administrado en forma oral y disuelto en agua, fueron 330 mg/kg de peso corporal para las ratas macho y 280 y 365 mg/kg de peso corporal para los ratones hembra y macho, respectivamente (*Smyth et al., 1941; Woodard and Woodard, 1971 en OMS, 1985*).

1,2-etanediol, un metabolito, es menos tóxico: las DL₅₀ para las ratas fueron superiores a los 10.000 mg/kg de peso corporal, después de una administración oral, y de 5.210 mg/kg de peso corporal, después de la administración intravenosa (*Woodard and Woodard, 1971 en OMS, 1985*).

Después de la administración oral a las ratas, la diferencia entre un 0,1% de mortalidad (325 mg/kg) y un 99,9% de mortalidad (975 mg/kg) era de aproximadamente 650 mg/kg de peso corporal (*Smyth et al., 1941 en OMS, 1985*).

Cutánea

Se pintó piel dorsal recortada de 30 ratones suizos icr/ha hembras de ocho semanas con aproximadamente 0,1 ml de una solución de 10% en acetona para el ciclo de vida. El período de supervivencia promedio fue de 493 días; no se observaron tumores cutáneos. (*CIIC, 1976*).

Inhalación

Después de la inhalación, las CL₅₀ de cuatro horas fueron de 1.500 y 1.730 mg/m³ para los ratones y perros, respectivamente, y de 2.630 mg/m³ para las ratas (*Jacobson et al., 1956 en OMS, 1985*).

Después de la inhalación durante 4 horas, la diferencia fue aproximadamente 3.000 mg/m³, en los ratones, y aproximadamente 5.000 mg/m³ en las ratas. No se produjeron muertes en los perros a 1.280 mg/m³ (*Jacobson et al., 1956 en OMS, 1985*). En otro estudio no se produjeron muertes de cobayas después de una inhalación de 450 mg de óxido de etileno/m³ de aire durante ocho horas, pero la mayoría murió a 2.400 mg/m³ (*Waite et al., 1930 en OMS, 1985*). En los estudios de mortalidad mencionados, las principales partes afectadas fueron los pulmones y el sistema nervioso en los roedores y los perros. En los estudios dinámicos de exposición por inhalación en cobayas (*Waite et al., 1930 en OMS, 1985*), ratas, ratones y perros (*Jacobson et al., 1956 en OMS, 1985*), el primer efecto clínico fue la irritación nasal. Los perros mostraron dificultad en la respiración, vomitaron y sufrieron convulsiones. Las cobayas expuestas a una concentración de óxido de etileno de 13.000 mg/m³ durante 2,5 horas, se encontraron acostados de lado, sin moverse y sin poder ponerse de pie. Se observaron grandes cambios patológicos en los animales que no sobrevivieron, incluida una congestión moderada pulmonar en los perros, pequeños edemas de placa en los pulmones de las ratas y congestión con edemas en los pulmones de las cobayas. En las ratas, también se observó una congestión moderada con hemorragia petequiral de la tráquea. En las cobayas se observó neumonía lobular e hiperemia del hígado y de los riñones. Se observaron cambios parenquimales en los riñones de las

		cobayas a 2.300 mg/m ³ .
	Irritación	<p>Se observó irritación cutánea con hiperemia, edemas, y formación de cicatrices tras la aplicación de algodón humedecido en soluciones de óxido de etileno, bajo una cubierta de plástico sobre la piel afeitada de conejos (<i>Hollingsworth et al., 1956 en OMS, 1985</i>).</p> <p>Cuando se aplican grandes cantidades de material, la evaporación puede llegar a causar un enfriamiento suficiente para producir una lesión similar a la congelación (<i>Hine and Rowe, 1981 en OMS, 1985</i>).</p>
2.3.2	Exposición a corto plazo	<p><i>Exposición por inhalación</i> - Se expuso ratas Wistar, cobayas, conejos y monos rhesus hembra a concentraciones de óxido de etileno a distintos niveles de exposición durante siete horas por día y cinco días por semana. No se observaron efectos perjudiciales en los cobayas, conejos y monos a 90 y 200 mg/m³, y en las ratas a 90 mg/m³. Las ratas tuvieron índices de mortalidad elevados a partir de los 370 mg/m³, los conejos a partir de 640 mg/m³ y todos los animales expuestos murieron a 1.510 mg/m³. A 370 mg/m³ se observaron efectos perjudiciales en los pulmones. En las ratas se observaron daños incluso más severos de los pulmones a 640 mg/m³ y a exposiciones más elevadas. En todas las especies se observó una irritación global de las vías respiratorias a 1.510 mg/m³. Los monos y los conejos mostraron parálisis de las extremidades posteriores a 370 mg/m³ y las ratas a 640 mg/m³. (<i>Hollingsworth et al., 1956 en OMS, 1985</i>).</p> <p>No se observaron efectos en relación con la supervivencia, el peso corporal, los signos clínicos, el recuento de glóbulos blancos, la química clínica del suero, análisis de orina e histopatología en los ratones B6C3F1 de cada sexo expuestos a concentraciones de óxido de etileno de 0, 18, 86, 187, ó 425 mg/m³ durante seis horas por día y cinco días por semana. Las exposiciones duraron diez semanas para los machos y once semanas para las hembras. En los niveles de exposición más elevados, entre los cambios en el momento del sacrificio terminal se observó un aumento del peso relativo del hígado en los ratones hembra, una disminución del peso testicular en los ratones macho y una disminución del peso relativo del bazo y de la concentración de hemoglobina (<i>Snellings et al., 1984</i>).</p> <p>No se observaron efectos en el índice de mortalidad, el peso corporal, el electrocardiograma, el calcio y la urea en sangre, el índice icterico y la temperatura rectal en grupos de tres perros beagle macho que fueron expuestos a concentraciones de óxido de etileno de 180 y 530 mg/m³ entre uno y tres días. Se observó anemia en ambos niveles de exposición. Se observaron efectos en los sistemas respiratorio y nervioso a 530 mg/m³, También se observó atrofia muscular (<i>Jacobson et al., 1956</i>). No se observaron cambios hematológicos en los grupos de tres conejos de Nueva Zelandia machos expuestos durante doce semanas a 0, 18, 90 ó 450 mg/m³ (<i>Yager and Benz, 1982</i>). Se observó una disminución en el recuento de los glóbulos blancos en las ratas Fischer expuestas en grupos de tres o cuatro, durante tres días, seis horas por día, a 90, 270, u 810 mg/m³ (<i>Kligerman et al., 1983</i>).</p> <p>En doce monos cinomolgos macho expuestos a 0, 90, ó 180 mg de óxido de etileno/m³ durante siete horas por días, cinco días por semana, durante dos años, las únicas lesiones relacionadas con el tratamiento observadas se</p>

encontraban en la *medulla oblongata* del cerebro. Se observó distrofia axonal en el *nucleus gracilis*, principalmente en los grupos expuestos. Hubo un caso de desmielinización de los axones terminales del *fasciculus gracilis* en un mono en cada nivel de exposición, y ningún caso en los grupos de control (*Sprinz et al., 1982*). Se observó parálisis de las extremidades posteriores en monos que fueron expuestos en forma repetida durante un máximo de 32 semanas a 370 mg/m³ durante siete horas por día, cinco días por semana (*Hollingsworth et al., 1956, en OMS, 1985*).

2.3.3 Exposición a largo plazo

En un estudio de toxicidad-carcinogenicidad combinado, se expuso a grupos de 120 ratas 344 Fischer macho y 120 ratas hembra a concentraciones reales de óxido de etileno de 18 mg/m³ (10 ppm), 58 mg/m³ (32 ppm) y 173 mg/m³ (96 ppm) durante seis horas por día, cinco días por semana, durante más de 25 meses. Se utilizaron dos grupos de animales de control por sexo. Los índices de mortalidad de las ratas macho y hembra aumentaron en forma significativa a partir de los meses vigésimo segundo o vigésimo tercero, a la exposición máxima, con una tendencia a un aumento al nivel de 58 mg/m³. Hubo una disminución del peso corporal en ambos sexos a 173 mg/m³, a partir del final de la primera semana hasta que finalizó el estudio. A 58 mg/m³, los pesos corporales de las ratas hembra disminuyeron entre las semanas décima y octogésima. En las hembras, hubo un aumento del peso relativo del hígado en el decimooctavo mes, a 173 mg/m³. También se observó un aumento del peso relativo del bazo en las ratas que contrajeron leucemia. Se observaron cambios hematológicos en las ratas en todas las dosis, aunque principalmente al final del estudio en los animales expuestos a 173 mg/m³; estos cambios fueron, entre otros, un recuento elevado de leucocitos en ambos sexos y una disminución del recuento de glóbulos rojos y del valor de la hemoglobina en las hembras. Algunas de estas ratas tenían leucemia. Los cambios histopatológicos no neoplásticos fueron, entre otros, una frecuencia elevada de la metamorfosis grasa focal de las cortezas suprarrenales en ambos sexos e hiperplasia de la médula en las hembras a 173 mg/m³. Se observó una leve atrofia muscular del esqueleto después de dos años de exposición a 173 mg/m³ (*Snellings et al., 1981, 1984*).

En otro estudio de toxicidad y carcinogenicidad (*Lynch et al., 1984 en OMS, 1985*), se expusieron grupos de 80 ratas 344 Fischer macho a concentraciones de óxido de etileno de 92 mg/m³ (51 ppm) y 182 mg/m³ (101 ppm) durante siete horas por día, cinco días por semana, durante más de dos años. El grupo de control estaba compuesto por 80 ratas. El índice de mortalidad aumentó a ambos niveles de exposición, y el aumento comenzó a ser significativo a 182 mg/m³. Sólo el 19% de las ratas sobrevivió los dos años de exposición a 182 mg/m³, mientras que para el grupo no expuesto esa cifra fue del 49%. Hubo una disminución de los pesos corporales a partir del tercer o cuarto mes. Los pesos relativos de las glándulas suprarrenales y el cerebro registraron un aumento en ambos niveles de exposición. Los pesos relativos del pulmón y los riñones aumentaron a 92 mg/m³. La actividad de la aminotransferasa de aspartato en el suero aumentó en las ratas expuestas a 92 y 182 mg/m³. No se observaron otros cambios en la hematología o la química clínica. Entre los cambios histopatológicos no neoplásticos se observó, una incidencia

elevada de vacuolización e hiperplasia o hipertrofia de las glándulas suprarrenales en ambos niveles de exposición y de atrofia y degeneración de las fibras musculares del esqueleto a 182 mg/m³. También se observó un aumento de las incidencias de lesiones inflamatorias de los pulmones, las cavidades nasales, la tráquea y el oído interno en ambos niveles de exposición. De 78 ratas, nueve contrajeron cataratas oculares a 182 mg/m³, de 79 del grupo expuesto, tres a 92 mg/m³ y de 77 ratas del grupo de control dos.

2.3.4 Efectos en la reproducción

Se inyectó en forma intravenosa óxido de etileno durante varios días en el período de organogénesis del ratón. Ocurrieron malformaciones del esqueleto en los fetos cuyas madres habían recibido 150 mg/kg, que produjeron toxicidad materna. Las dosis de 75 mg/kg no causaron defectos. Las ratas estuvieron expuestas en los días 6 a 15 de gestación durante seis horas diarias a 10-100 ppm. En las dosis más elevadas, se observó retardación del crecimiento fetal pero no hubo un aumento de defectos congénitos (*Shepard, 1986*).

Las crías de ratones DBA/2J macho expuestos al óxido de etileno por inhalación tuvieron una mayor incidencia de mutaciones dominantes visibles y detectadas por electroforesis que las poblaciones de control. La progenie vulnerable se obtuvo del apareamiento durante el período de exposición y fue el producto de gametos expuestos durante todo el proceso espermatogénico. Aparentemente, los gametos macho expuestos en forma repetida al óxido de etileno durante las espermatogénesis son susceptibles a daños transmisibles inducidos por el óxido de etileno (*Lewis, et al., 1986*).

Se estudiaron los efectos de la toxicidad sistémica, incluida la toxicidad reproductiva del óxido de etileno en ratas hembra. Cuando se expuso ratas Wistar hembra a 250 ppm de óxido de etileno durante seis horas por día, cinco días por semana, durante diez semanas, se observó una inhibición del aumento de peso corporal y parálisis de las extremidades posteriores. El examen hematológico dio como resultado una anemia macrocítica y normocrómica con un recuento elevado de reticulocitos. El ciclo del estro del grupo expuesto fue prolongado y aumentó el porcentaje de la etapa del diestro. No se observaron atrofas ni en el ovario ni en el útero. Sin embargo, disminuyó en un 18% la actividad de la reductasa de glutatión y aumentó en un 30% la de la glutatión-S-transferasa. Estos resultados indican que el óxido de etileno tiene un efecto similar en las ratas hembra y macho y que también resulta afectado el sistema reproductivo femenino (*Mori et al., 1989*).

2.3.5 Mutagenicidad

En un estudio de respuesta a las dosis, ratones macho se expuso a la inhalación de óxido de etileno durante cuatro días consecutivos. Los ratones estuvieron expuestos durante seis horas por día a 300 ppm, 400 ppm, ó 500 ppm de óxido de etileno durante un total diario de 1.800, 2.400 ó 3.000 ppm por hora, respectivamente. En el estudio de frecuencia de dosis, los ratones recibieron una exposición total de 1.800 ppm por hora por día, a 300 ppm en seis horas, 600 ppm en tres horas o 1.200 ppm en 1,5 horas. La cuantificación de las respuestas predominantes-letales se realizó en apareamientos con esperma expuesta como espermátides tardías y espermatozoos tempranos, que son los estadios más sensibles al óxido de etileno. En el estudio de respuesta a las dosis, se observó un aumento de

las mutaciones predominantes-letales relacionadas con las dosis y la curva de respuesta a las dosis no fue lineal. En el estudio de frecuencia de dosis el aumento de las concentraciones de la exposición provocó un aumento de las respuestas predominantes-letales (*Gosslee, 1986*).

En estudios anteriores se llegó a la conclusión de que el óxido de etileno o el metanosulfonato de etilo provocaba frecuencias elevadas de muertes fetales a mitad de la gestación y en las últimas etapas de la gestación, así como malformaciones en algunos de los fetos supervivientes cuando los ratones hembra eran expuestos en el momento de la fertilización de sus huevos o durante la etapa pronuclear temprana de los cigotos. Los efectos de los dos mutágenos eran prácticamente idénticos. Por consiguiente, al investigarse los mecanismos responsables de los efectos radicales en los cigotos pronucleares tempranos, en los experimentos se utilizaron los dos compuestos indistintamente. Primero se llevó a cabo un estudio recíproco de transferencia de cigotos para determinar si el efecto tenía lugar directamente en los cigotos o indirectamente a través de la toxicidad materna. También se llevó a cabo un segundo análisis citogenético de los embriones de la división temprana de las metaetapas pronucleares y de los fetos en etapa media de gestación. Los experimentos del trasplante de cigotos descartan la toxicidad materna como factor en el desarrollo fetal deficiente. Este resultado, junto con la etapa estricta específicamente observada en los estudios anteriores, indica que las anomalías son de origen genético. No obstante, a través de los estudios citogenéticos no se pudo probar la presencia de aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas. Dado que también se podrían descartar cambios y eliminaciones de base intragénica, aparentemente las lesiones en cuestión inducidas en los cigotos a través de los dos mutágenos son diferentes de las lesiones convencionales y, por consiguiente, podrían tratarse de lesiones nuevas en la mutagénesis mamífero experimental (*Kato et al., 1989*).

El óxido de etileno es un mutágeno clásico y un carcinógeno basado en las pruebas de los estudios realizados con animales experimentales. Se expusieron durante dos horas células V79 de hámster chinos a óxido de etileno gaseoso, en cámaras de tratamiento selladas y luego se realizaron ensayos de ellas para examinar la respuesta de supervivencia y mutagénica a través de análisis de resistencia inducida a la 6-tioguanina o uabaína. Se produjo una cantidad significativa de mutantes en ambos marcadores genéticos a 1.250-7.500 ppm de óxido de etileno. Análogamente, se trataron células primarias de embriones de hámsters sirios durante 2 ó 20 horas con óxido de etileno gaseoso en cámaras de tratamiento selladas y luego se realizaron ensayos para examinar la supervivencia y el aumento de sensibilidad a la transformación del virus SA7. Las concentraciones del tratamiento oscilaron entre concentraciones tóxicas y varias concentraciones no tóxicas. Después de dos horas de tratamiento de óxido de etileno a 625-2.500 ppm se observó un aumento significativo de la transformación de los virus. A 20 horas de tratamiento no se observó un aumento de la transformación. El tratamiento de células de hámster con óxido de etileno en los dos sistemas de bioensayos dieron resultados relacionados con la concentración y resultados cuantitativos (*Hatch et al., 1986*).

2.3.6 Carcinogenesis

Diversos estudios de animales indican una clara prueba de los efectos carcinógenos de la sustancia (CIIC, 1976; PNT, 1987).

El óxido de etileno se administró en forma intragástrica por alimentación forzada en dos dosis, de 30 y 7,5 mg/kg de peso corporal a grupos de 50 ratas Sprague-Dawley hembra dos veces por semana durante un período de casi tres años, usándose aceite de cocina como solvente. El compuesto produjo tumores locales, principalmente carcinomas de las células escamosas del proventrículo, según la dosis. El primer tumor apareció en la 79ª semana. Los índices de tumores siguientes dieron como resultados 62% y 16%. Además, se observaron carcinomata *in situ*, papilomas y cambios reactivos del epitelio escamoso del proventrículo en otros animales, pero el óxido de etileno no produjo tumores en sitios alejados del punto de administración (Dunkelberg, 1982).

Se expusieron grupos de ratas F344 de ambos sexos al vapor de óxido de etileno (concentraciones de 100, 33 ó 10 ppm) o a aire de sala durante seis horas por día, cinco días por semana, durante un máximo de dos años. Se evaluaron tres secciones representativas del cerebro de cada rata. De los 23 tumores cerebrales primarios encontrados, dos se observaron en animales de control. Se observó una mayor cantidad de tumores cerebrales en las ratas hembra y macho expuestas a 100 ppm y 33 ppm de óxido de etileno. En los análisis se observaron tendencias significativas, tanto para los machos como para las hembras, que indican que la exposición a etileno >10 ppm estaba relacionada con el desarrollo de estos tumores cerebrales (Garman R.H. et al., 1985).

3 Exposición

3.1 Alimentaria

Se han notificado niveles en la comida de hasta 2.420 mg/kg de peso húmedo para el 1,2-etanediol y de hasta 65 mg/kg de peso húmedo para el 2,2'-oxibisetanol, de 6 a 12 meses después de la esterilización (Scudamore and Heuser, 1971). Los constituyentes de las comidas también pueden ser alquilatados. Se han identificado derivados hidroxietilatados de aminoácidos, vitaminas, alcaloides y azúcares que puedan llegar a influir en el valor nutritivo de los alimentos. Se ha notificado un cambio de las propiedades organolépticas de una variedad de alimentos (Oser and Hall, 1956, Gordon and Thornburg, 1959; Windmueller et al., 1959; Kröller, 1966; Pfeilsticker and Siddiqui, 1976).

3.2 Ocupacional

En un total de ocho plantas de producción, se notificó que los niveles de exposición de los trabajadores al óxido de etileno en los últimos años había sido en general menor a 18 mg/m³ (Högstedt et al., 1979b; Morgan et al., 1981; Thiess et al., 1981).

En la mayoría de las muestras, la concentración del óxido de etileno era menor a 0,2 mg/m³, mientras que las concentraciones de las muestras restantes eran de hasta 11,6 mg/m³ (van Sittert et al., 1985). En una planta de los Estados Unidos, se notificó que las exposiciones diarias promedio típicas eran de 0,3 – 4,0 mg/m³ en 1979 (Flores, 1983 en OMS, 1985).

En Thiess et al. (1981) se notificó una exposición de 3.420 mg/m³ durante una avería en la planta de fabricación.

En 1980, en cuatro unidades de esterilización de hospitales en Francia se midieron concentraciones de 0,9 y 410 mg/m³ después de realizarse un muestreo durante varios minutos (*Mouilleseaux et al., 1983*).

Se encontraron exposiciones después de la apertura de esterilizadores, que oscilaban entre menos de 0,2 hasta 111 mg/m³, al realizarse un muestreo personal durante varios minutos en 16 hospitales en Bélgica entre 1981 y 1983. En otro hospital se midió, por muestreo personal, un promedio de 477 mg/m³ (*Lahaye et al., 1984*).

En seis unidades de esterilización de hospitales en Italia que utilizan óxido de etileno puro, las concentraciones de media ponderada temporalmente de ocho horas fueron de 6,7 a 36 mg/m³, con una media de 19,3 mg/m³. En un muestreo continuo durante intervalos de cinco minutos después de la apertura de esterilizadores las concentraciones de media ponderada temporalmente eran de 112,5 mg/m³. En otros dos hospitales de Italia, en que se utiliza una concentración de óxido de etileno del 11% en freón, el nivel de media ponderada temporalmente de ocho horas era de 0,63 mg/m³, y el nivel promedio de exposición de cinco minutos era de 15,5 mg/m³ (*Sarto et al., 1984*).

Las exposiciones de media ponderada temporalmente de personal sueco que trabajaba con equipos médicos de esterilización en 1975 fueron de 14 mg/m³ cuando estaba abierta la puerta del esterilizador y de 2,3 mg/m³ cuando la puerta estaba cerrada (*Högstedt et al., 1983*).

En *Pero et al. (1981)* se notifica de exposiciones personales de media ponderada temporalmente de una hora de hasta 18 mg/m³ en relación con los servicios de esterilización en Suecia.

Para trabajadores de salas de esterilización de un hospital de los Estados Unidos, se notificaron exposiciones de 15 minutos de hasta 86 mg/m³ con medias ponderadas temporalmente de 8 horas que oscilaban entre menos de 0,13 a 7,7 mg/m³ y niveles máximos instantáneos de hasta 1.430 mg/m³ (*Hansen et al., 1984*).

En tres lugares de trabajo de locales de esterilización de una planta de fabricación de productos de cuidado de la salud se midieron, antes del decenio de 1980, medias ponderadas temporalmente de ocho horas de 0,9, 9 – 18 y 9 – 36 mg/m³ (*Stolley et al., 1984*).

3.3 Ambiental

No se dispone de datos en relación con los niveles de óxido de etileno en el aire, el agua o el suelo, después de la emisión proveniente de plantas de producción, y tampoco se dispone de datos que indiquen que el óxido de etileno tiene lugar como producto natural. La mayor parte del óxido de etileno utilizado para la fumigación o esterilización en última instancia se introduce en el medio ambiente, principalmente en el aire.

Las emisiones no controladas de óxido de etileno provenientes de una cámara de esterilización de hospital produjeron niveles elevados del esterilizante en las inmediaciones. Se midieron concentraciones de 7.700 y 12.000 mg/m³ en un radio de 2 a 3 metros de distancia de un tubo de escape ubicado en una pared exterior (*Dunkelberg and Hartmetz, 1977*).

3.4 Envenenamiento accidental

El óxido de etileno también puede ser absorbido por el equipo médico durante la esterilización y puede permanecer en los materiales durante un

cierto tiempo en su forma de compuesto no modificado o como sus productos de reacción. Los factores que afectan los niveles residuales son similares a los mencionados en la sección 3.1, relativa a los alimentos. Las condiciones de aireación y almacenamiento son muy importantes, especialmente en lo que respecta a la posible exposición de los trabajadores.

4 Efectos en el medio ambiente

- 4.1 Destino** La principal vía de entrada del óxido de etileno en el medio ambiente es mediante su escape a la atmósfera debido a la evaporación, así como con los gases aventados durante la producción, la manipulación, el almacenamiento, el transporte y la utilización. La mayor parte del óxido de etileno que se aplica como esterilizante o fumigante va a parar a la atmósfera (*Bogyo et al., 1980*). Según estimaciones en los Estados Unidos las pérdidas en la producción ascendieron a 13 kg por tonelada de óxido de etileno producido mediante oxidación catalítica. Se ha estimado que los procesos de esterilización y fumigación representan una pérdida de 9 kg por tonelada de óxido de etileno producido, o aproximadamente el 1% del consumo total (*OMS, 1978*). En 1980, en los Estados Unidos esas cifras habrían significado una pérdida combinada de 53 kilotoneladas de óxido de etileno en la atmósfera, lo que representa aproximadamente el 2% de la producción total en ese país.
- 4.1.1 Persistencia** A los niveles ambientales, el óxido de etileno se eliminará de la atmósfera por la vía de la oxidación mediante los radicales hidroxilos. Sobre la base de una constante de velocidad de reacción teórica para esta reacción, se estimó que el tiempo de permanencia atmosférica del óxido de etileno era de 5,8 días (*Cupitt, 1980*). Sin embargo, datos resultantes de experimentos han demostrado que el tiempo de permanencia es de 100 a 215 días, en dependencia de la concentración de radicales hidroxilos y la temperatura ambiente (*USEPA, 1985*). Debido a su alta solubilidad en el agua, los niveles de óxido de etileno en el aire también se reducirán mediante el arrastre pluvial (*Conway et al., 1983*).
- Desde el punto de vista de su capacidad de formación de ozono, la reactividad fotoquímica del óxido de etileno, es baja (*Joshi et al., 1982*). La evaporación a partir del agua constituye un proceso de eliminación importante. En condiciones determinadas, (*Conway et al. 1983*) halló una vida media de una hora para la evaporación del óxido de etileno a partir del agua. En el medio ambiente, la degradación química en el agua mediante reacciones iónicas se produce con lentitud en sentido comparativo. En el agua dulce neutral, a 25°C, el óxido de etileno se descompone para formar 1,2-etanediol con una vida media de 14 días (*Conway et al., 1983*). A 0°C, la vida media es de 309 días. La reacción tiene lugar mediante catálisis ácida y catálisis básica (*Virtanen, 1963*). En presencia de iones haloideos, también se forma 2-haloetanol. En el agua neutral con 3% de salinidad, a 25°C, se halló que el 77% del óxido de etileno reaccionaba para formar 1,2-etanediol y 23% para formar 2-cloroetanol, con una vida media de 9 días (*Conway et al., 1983*).
- 4.1.2 Bioconcentración** No se prevé que el óxido de etileno se bioacumule.

4.2 Ecotoxicidad

- 4.2.1 **Peces** Los peces son los organismos acuáticos más susceptibles. En carpas doradas expuestas durante 24 horas se observó una de 90 mg/l (*Bridie et al., 1979*).
- 4.2.2 **Invertebrados acuáticos** En la *Daphnia magna* se observó una CL₅₀ de 48 horas de 212 mg/l (*Conway et al., 1983*).
- 4.2.3 **Aves** No existen estudios sobre los efectos del óxido de etileno en las aves.
- 4.2.4 **Abejas** No existen estudios sobre los efectos del óxido de etileno en las abejas.

Anexo 2 - Información sobre las medidas de control notificadas

ALEMANIA

Entrada en vigor:	1981
Medida de control:	Totalmente prohibido su uso como producto para la protección fitosanitaria.
Razones:	Altamente tóxico para los animales de sangre caliente y el hombre. Se sospecha que produzca efectos teratógenos. Residuos críticos desde el punto de vista toxicológico en los productos almacenados (reacción con ingredientes).

AUSTRIA

Entrada en vigor:	1992
Medida de control:	Prohibidos todos los usos en la agricultura.
Razones:	Propiedades carcinógenas y mutagénicas.
Alternativas:	Muchas alternativas para propósitos determinados.

BELICE

Entrada en vigor:	1985
Medida de control:	Se prohíbe el uso de la sustancia en la agricultura.
Usos que todavía se permiten:	No se permite ningún otro uso.
Razones:	Gran peligro de incendio e inhalación.

CHINA

Entrada en vigor:	1985
Medida de control:	Se ha prohibido el registro, la producción y el uso del óxido de etileno como plaguicida. Nunca se ha producido ni usado como plaguicida.
Usos que todavía se permiten:	El empleo del óxido de etileno se ha restringido solamente a la fumigación de almacenes, recipientes y cabinas.
Razones:	El óxido de etileno es altamente tóxico. Su utilización producirá efectos sumamente nocivos en la salud humana.

ESLOVENIA

Entrada en vigor:	1997
Medida de control:	Prohibido su uso en la agricultura.
Razones:	De conformidad con la opinión formulada por la Comisión sobre

Sustancias Venenosas, el uso de este producto químico se prohibió en la agricultura debido al efecto de sus propiedades tóxicas en la salud humana y en el medio ambiente.

REINO UNIDO

Entrada en vigor:	1990
Medida de control:	Todos los usos para la agricultura se revocaron con arreglo a las Reglamentaciones de Control de Plaguicidas.
Usos que aún se permiten:	No se permiten otros usos.
Razones:	La medida se tomó debido a pruebas de carcinogénesis.

SUECIA

Entrada en vigor:	1991
Medida de control:	Prohibido su uso como plaguicida.
Usos que todavía se permiten:	No se permiten otros usos.
Razones:	Esta sustancia se suspendió debido a sus propiedades carcinógenas.

UNIÓN EUROPEA

Entrada en vigor:	1991
Medida de control:	Se prohíbe el uso o la comercialización de todos los productos de protección fitosanitaria que contengan óxido de etileno como ingrediente activo.
Usos que todavía se permiten:	Todavía se permite el uso como plaguicida para la lucha contra las plagas de las lanas y las pieles y para usos industriales. Las leyes en materia de protección fitosanitaria no incluyen el control de las plagas de las lanas y las pieles.
Razones:	El uso del óxido de etileno para la fumigación de plantas o productos vegetales almacenados deja residuos en los productos alimentarios que pueden ocasionar efectos nocivos en la salud humana y animal. La Comunidad Europea ha clasificado el óxido de etileno como carcinógeno de categoría 2 (probablemente carcinógeno para los humanos). La Comunidad Europea también ha clasificado el óxido de etileno como mutágeno de categoría 2 (probablemente mutágeno para los humanos).

(Los Estados miembros de la Unión Europea son: Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Finlandia, Francia, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, los Países Bajos, Portugal, el Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte y Suecia.)

Anexo 3 - Lista de Autoridades Nacionales Designadas

ALEMANIA

PQP

Anmeldestelle Chemikaliengesetz
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1-25
Dortmund, D-44149
Ms. Kowalski
Correo electrónico: amst@baua.do.shuttle.de
Fax +49 231 9071679
Teléfono: +49 231 9071516

P

Abteilung für Pflanzenschutzmittel und Anwendungstechnik
Koordinierungsgruppe
Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft
Messeweg 11-12
Braunschweig, D-38104
Dr. A. Holzmann
Correo electrónico: A.Holzmann@bba.de
Fax +49 531 299 3003
Teléfono: +49 531 299 3452

AUSTRIA

PQP

Department II/3
Ministry of the Environment, Youth and Family
Vienna, A - 1010
Stubenbastei 5
Mr. Raimund Quint
Correo electrónico: Raimund.Quint@bmu.gv.at
Fax +431 51522 7334
Teléfono: +431 51522 2331

BELICE

P

The Secretary
Department of Agriculture
Pesticides Control Board, Central Farm
Cayo,
Correo electrónico: pcbinfo@btl.net
Fax +501 92 2640-8
Teléfono: +501 92 2640

PQ

Sanitation Engineer
Public Health Bureau

Ministry of Health
Belize City

CHINA

PQP

Chief Programme Officer
Division of Solid Waste and Chemical Management, Department of Pollution Control
State Environmental Protection Agency (SEPA)
No. 115, Xizhimennei Nanxiaojie
Beijing, 100035
Ms. Wenchao Zang
Correo electrónico: Wchzang@yeah.net
Fax +86 10 66151762
Teléfono: +86 10 66154547
Telex 222359 NEPA CN

P

Institute for the Control of Agrochemicals (ICAMA)
Ministry of Agriculture
Liang Ma Qiao, Chaoyang
Beijing, 100026
Mrs. Yong-zhen Yang
Fax +86 10 65025929
Teléfono: +86 10 64194086

ESLOVENIA

PQP

Advisor
Ministry of Health
Stefanova 5
Ljubljana, 1000
Ms. Karmen Krajnc
Correo electrónico: karmen.krajnc@gov.si
Fax +386 61 123 1781
Teléfono: +386 61 178 6054

REINO UNIDO

PQP

Department of the Environment Transport and the Regions
Chemicals and Biotechnology Division
Floor 3/F4, Ashdown House, 123 Victoria Street
London, SW 1E 6DE
Fax +44 171 8905229
Teléfono: +44 171 8905230

SUECIA

PQP

The National Chemicals Inspectorate (KemI)

P.O. Box 1384

Solna, S-171 27

Mr. Ule Johansson

Fax +46 8 735 7698

Teléfono: +46 8 730 6004

Telex 10460 AMS S

UNIÓN EUROPEA

PQP

The Director-General Environment, Nuclear Safety and Civil Protection

European Commission, Directorate-General XI

Rue de la Loi 200

Brussels, B-1049

Mr. M. Debois

Correo electrónico: marc.debois@cec.eu.int

Fax +32 2 2956117

Teléfono: +32 2 2990349

Telex COMEU B 21877

PQP AND Productos químicos industriales y plaguicidas

P AND Plaguicidas

PQ AND Productos químicos industriales

Anexo 4 - Fuentes de consulta

- ABRAHAMS, R.H. (1980). Recent studies with workers exposed to ethylene oxide. In: Jorkasky, J.F., ed. Safe use of ethylene oxide. Proceedings of the Educational Seminar, Washington DC, Health Industries Manufacturers Association, pp. 27-38, 211-220 (HIMA Report No. 80-4).
- AMERICAN CONFERENCE OF GOVERNMENTAL INDUSTRIAL HYGIENISTS (ACGIH) (1999). Guide to Occupational Exposure Values. Cincinnati, OH: Publication Office ACGIH.
- BOGYO, S., *et al.* (1980). Investigation of selected potential environmental contaminants: epoxides, Syracuse, New York, Center for Chemical Hazard Assessment, Syracuse Research Corporation (Report prepared for US EPA) (Report No. EPA 560/11-80-005, PB 80-183197).
- BOLT, H.M. *et al.* (1988). *Int Arch Occup Environ Health* 60 (3): 141-4.
- BRIDIE, A.L. *et al.* (1979). The acute toxicity of some petrochemicals to goldfish. *Water Res.*, 13: 623-626.
- BUA (1993). GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals of Environmental Relevance (BUA). Ethylene oxide. BUA Report 141.
- BUDAVARI, S. (ed.) (1989). The Merck Index - Encyclopedia of Chemicals, Drugs and Biologicals. Rahway, NJ: Merck and Co., Inc., p. 559.
- CONWAY, R.A., *et al.* (1983). Environmental fate and effects of ethylene oxide. *Environ. Sci. Technol.*, 17: 107-112.
- CUPITT, L.T. (1980). Fate of toxic and hazardous materials in the air environment, Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Laboratory, Office of Research and Development (EPA No. 600/3-80-084, PB 80-221948).
- DUNKELBERG, H. and HARTMETZ, G. (1977). Recording the air pollution by ethylene oxide in the region of clinical sterilization installations. *Zbl. Bakt. Hyg. (I. Abt. Orig. B)*, 164: 271-278 (in German).
- DUNKELBERG H. (1982). *Br J Cancer* 46 (6): 924-33.
- EHRENBERG, L., *et al.* (1974). Evaluation of genetic risks of alkylating agents: tissue doses in the mouse from air contaminated with ethylene oxide. *Mutat. Res.*, 24: 83-103.
- FAO/WHO (1969). Pesticide residues in food - 1968. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Expert Group on Pesticide Residues. FAO Plant Production and Protection Paper 78. Food and Agriculture Organization, Rome.
- GARDNER M.J. *et al.* (1989). *Br. J. Ind. Med.* 46 (12): 860-5.
- GARMAN R.H. *et al.* (1985). *Neurotoxicology* 6 (1): 117-38.
- GLASER, Z.R. (1979). Ethylene oxide: toxicology review and field study results of hospital use. *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 2: 173-208.
- GORDON, H.T. and THORNBURG, W.W. (1959). Hydroxyethyl derivatives in prunes fumigated with 14C-

Óxido de etileno - CAS: 75-21-8

ethylene oxide. *J. Agric. Food Chem.*, 7: 196-200.

GOSSLEE D.G. (1986). *Environ. Mutagen.* 8 (1): 1-8.

GREENBERG H.L. *et al.* (1990). *Br. J. Ind. Med.* 47 (4): 221-30.

HANSEN, J.P., *et al.* (1984). Normal sister chromatid exchange levels in hospital sterilization employees exposed to ethylene oxide. *J. occup. Med.*, 26: 29-32.

HANSCH, C., LEO, A., Exploring QSAR - Hydrophobic, Electronic, and Steric Constants. Washington, DC: American.

HATCH G.G. *et al.* (1986). *Environ Mutagen* 8 (1): 67-76.

HOECHST CELANESE POLYESTER INTERMEDIATES, OCCIDENTAL CHEMICAL CORPORATION, SHELL CHEMICAL COMPANY and SUN COMPANY, INC. (1995). Ethylene Oxide User's Guide.

HÖGSTEDT, B., *et al.* (1983). Chromosome aberrations and micronuclei in bone marrow cells and peripheral blood lymphocytes in humans exposed to ethylene oxide. *Hereditas*, 98: 105-113.

HÖGSTEDT, C., *et al.* (1979a). Leukemia in workers exposed to ethylene oxide. *J. Am. Med. Assoc.*, 241: 1132-1133.

HÖGSTEDT, C., *et al.* (1979b). A cohort study of mortality and cancer incidence in ethylene oxide production workers. *Br. J. ind. Med.*, 26: 276-280.

IARC (1976). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, V11 161 (1976) 1972-present. V11 161.

IARC (1994). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. Geneva: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, V11 161 (1976) 1972-present. V11 160.

IPCS (1998-1999). The WHO Recommended Classification of Pesticides by Hazard and Guidelines to Classification, International Programme on Chemical Safety 1998-1999, Table 7 p. 37.

ITII (1988). The International Technical Information Institute. Toxic and Hazardous Industrial Chemicals Safety Manual. Tokyo, Japan, p. 237.

JOSHI, S.B., *et al.* (1982). Reactivities of selected organic compounds and contamination effects. *Atmos. Environ.*, 16: 1301-1310.

JOYNER R.E. (1964). *Arch. Environ. Health.* 8:700-10.

KATOH M. *et al.* (1989). *Mutat. Res.* 210 (2): 337-44.

KIESSELBACH N. *et al.* (1990). *Br. J. Ind. Med.* 47 (3): 182-8.

KLIGERMAN, A.D., *et al.* (1983). Sister-chromatid exchange induction in peripheral blood lymphocytes of rats exposed to ethylene oxide by inhalation. *Mutat. Res.*, 120: 37-44.

- LAHAYE, D., *et al.* (1984). Ethylene oxide levels in the sterilization units of hospitals. *Tijdschr. Soc. Gezondheidsz.*, 62: 707-713 (in Dutch).
- LEWIS S.E. *et al.* (1986). *Environ Mutagen* 8 (6): 867-72.
- MORGAN, R.W., *et al.* (1981). Mortality among ethylene oxide workers. *J. occup. Med.*, 23: 767-770.
- MORI K. *et al.* (1989). *Sangyo Ika Daigaku Zasshi* 11 (2): 173-9.
- MOUILLESEAUX, A., *et al.* (1983). Teneurs atmosphériques en oxyde d'éthylène décelées dans l'environnement professionnel d'installations de stérilisation ou de désinfection. *Arch. Mal. Prof.*, 44: 1-14.
- NEW JERSEY DEPARTMENT OF HEALTH AND SENIOR SERVICES (1994). Hazardous Substance Fact Sheet: Ethylene Oxide. Revision of December 1994.
- NPT. (1987). Technical Report Series No. 326 (1987) NIH Publication No. 88-2582 U.S. Department of Health and Human Services, National Toxicology Program, National Institute of Environmental Health Sciences, Research Triangle Park, NC 27709.
- OSER, B.L. and HALL, L.A. (1956). The effect of ethylene oxide treatment on the nutritive value of certain foods. *Food Technol.*, 10: 175-178.
- PERO, E.W., *et al.* (1981). In vivo and in vitro ethylene oxide exposure of human lymphocytes assessed by chemical stimulation of unscheduled DNA synthesis. *Mutat. Res.*, 83: 271-289.
- PFEILSTICKER, K. and SIDDIQUI, I.R. (1976). Isolation of the derivatives from cocoa-powder fumigated by ethylene oxide 1,2-¹⁴C and their structure suggested on the basis of I.R. and mass-spectrometry. *Z. Lebensm. Unters. Forsch.*, 160: 19-27 (in German).
- REYNOLDS, J.E.F., PRASAD, A.B. (eds.) (1982). Martindale-The Extra Pharmacopoeia. 28th ed. London: The Pharmaceutical Press (1982). p. 562.
- RICHMOND G.W. *et al.* (1985). *Arch. Environ. Health*. 40 (1): 20-25.
- SARTO, F., *et al.* (1984). Cytogenetic damage in workers exposed to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, 138: 185-195.
- SBC (1994). Basel Convention on the Control of Transboundary Movements of Hazardous Wastes and Their Disposal, Secretariat Basel Convention, SBC No. 94/008.
- SCUDAMORE, K.A. and HEUSER, S.G. (1971). Ethylene oxide and its persistent reaction products in wheat flour and other commodities: residues from fumigation or sterilization, and effects of processing. *Pestic. Sci.*, 2: 80-91.
- SEXTON, R.J. and HENSON, E.V. (1949). Dermatological injuries by ethylene oxide. *J. ind. Hyg. Toxicol.*, 31: 297-300.
- SHEPARD, T.H. (1986). Catalog of Teratogenic Agents. 5th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, p. 246.

SHORE R. *et al.* (1993). *British Journal of Industria Medicine* 50 (11):971-97.

SNELLINGS, W.M., *et al.* (1984). A subchronic inhalation study on the toxicologic potential of ethylene oxide in B6C3F1 mice. *Toxicol. appl. Pharmacol.*, 76: 510-518.

SPRINZ, H., *et al.* (1982). Neuropathological evaluation of monkeys exposed to ethylene and propylene oxide, Kansas City, Missouri, Midwest Research Institute (Prepared for NIOSH) (PB 83-134817).

STOLLEY, P.D., *et al.* (1984). Sister-chromatid exchanges in association with occupational exposure to ethylene oxide. *Mutat. Res.*, 129: 89-102.

THIESS, A.M. (1963). Observation on the adverse health effects of ethylene oxide. *Archiv. Toxikol.*, 20: 127-140 (in German).

THIESS, A.M., SCHWEGLER, H., FLEIG, I., STOCKER, W.G. (1981). Mutagenicity study of workers exposed to alkene oxides (ethylene oxide/propylene oxide) and derivatives. *J. occup. Med.*, 23: 343-347.

U.S. DEPARTMENT OF TRANSPORTATION (1996). North American Emergency Response Guidebook. A Guidebook for First Responders During the Initial Phase of Hazardous Materials/Dangerous Goods Incident. U.S. Department of Transportation. Research and Special Programs Administration, Office of Hazardous Materials Initiatives and Training (KHM-50), Washington, D.C. (1996), p. G-119.

USEPA (1985). Health assesment document for ethylene oxide, Washington D.C. U.S. Environmental Protection Agency (EPA 600/8-84/009F). United States Environmental Protection Agency.

USEPA (1998). Factsheet on Ethylene oxide, <http://www.epa.gov/ttnautw1/hlthef/ethylene.html> (May 26, 1998). United States Environmental Protection Agency.

VAN SITTERT N.J., *et al.* (1985). Cytogenetic, immunological, and haematological effects in workers in an ethylene oxide manufacturing plant. *Br. J. Ind. Med.* 42(1):19-26.

WHO (1978). Environmental health problems associated with the manufacture and uses of synthetic organic chemicals, Geneva, World Health Organization (Report No. HCS/78.2).

WHO (1985). Environmental health problems associated with the manufacture and uses of synthetic organic chemicals, Geneva, World Health Organization (Report No. HCS/78.2).

WINDMUELLER, H.G., ACKERMAN, C.J., BAKERMAN, H., MICKELSEN, O. (1959). Reaction of ethylene oxide with nicotinamide and nicotinic acid. *J. Biol. Chem.*, 234: 889-894.

WOLFS, P., DUTRIEUX, M., SCAILTEUR, V., HAXHE, J.J., ZUMOFEN, M., LAUWERIJS, R. (1983). Surveillance des travailleurs exposés a l'oxyde d'éthylène dans une entreprise de distribution de gaz stérilisants et dans des unités de stérilisation de matériel médical. *Arch. Mal. Prof.*, 44: 321-328.

YAGER, J.W. and BENZ, R.D. (1982). Sister-chromatid exchanges induced in rabbit lymphocytes by ethylene oxide after inhalation exposure. *Environ. Mutagen.*, 4: 121-134.

YAKUBOVA, Z.N., SHAMOVA, H.A., MUFTAKNOVA, F.A., SHILOVA, L.F. (1976). Gynaecological disorders in workers engaged in ethylene oxide production. *Kazan. Med. Zh.*, 57: 558-560 (in Russian)