

Problemática en el establecimiento de valores límite: el caso de las nanopartículas

Celia Tanarro Gozalo, M^a Encarnación Sousa Rodríguez, José N. Tejedor Traspaderne

Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. INSHT

La asignación de un valor límite se complica cuando se trata de agentes para los que no es posible identificar niveles de exposición por debajo de los cuales no exista un riesgo para la salud. Otras veces, la información toxicológica de la que se dispone no es suficiente para el establecimiento de un valor límite basado en la protección de la salud. No obstante, en estos casos sigue siendo necesario disponer de criterios que permitan controlar la exposición.

INTRODUCCIÓN

Los valores límite ambientales (VLA) son valores de referencia para las concentraciones de los agentes químicos (AQ) en el aire, y representan condiciones a las cuales se cree, basándose en los conocimientos actuales, que la mayoría de los trabajadores pueden estar expuestos día tras día, durante toda su vida laboral, sin sufrir efectos adversos para la salud [1].

No se deben entender como una barrera definida que separa una situación de riesgo de otra que no lo es. Esto es así porque los valores límite, como dice la definición dada anteriormente, se basan en los conocimientos actuales, y la información de la que se dispone sobre los efectos de los agentes químicos puede ir variando a lo largo del tiempo y porque la respuesta de los individuos frente a un agente químico puede ser muy diferente, debido tanto a factores genéticos como a diferencias en los hábitos de vida, lo que hace que un pequeño porcentaje de trabajadores pueda experimentar molestias a concentraciones inferiores a los VLA [1].

En términos generales, para establecer un valor límite (VL) para un agente químico se precisa conocer sus usos, las concentraciones que pueden alcanzar en los distintos escenarios en los que puede estar presente en el ambiente laboral, los efectos adversos de las sustancias tanto en humanos como en animales, etc.

El esquema de la figura 1, basado en Oberdóster [2], ilustra e interrelaciona todo este conocimiento que se utiliza para derivar valores límite.

En primer lugar es necesario conocer sus propiedades fisicoquímicas, las rutas de entrada de la sustancia al organismo, sus procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo y eliminación), cuáles son los efectos adversos que la sustancia puede producir a través de las distintas vías de entrada y su dependencia o no de la vía de entrada. Esta información puede provenir tanto de estudios en humanos como de experimentación animal.

Es particularmente importante poder establecer las relaciones dosis-respuesta, es decir, la relación entre la dosis y

el número de individuos que presentan el efecto resultante. También se puede representar la dosis frente al número total de individuos que han reaccionado, como porcentaje del número total. En dicha curva la dosis a la que reaccionan el 50% de los individuos (la media) se utiliza como una medida de la toxicidad (TD_{50}), la mortalidad (LD_{50}) o el efecto considerado (ED_{50}) de la sustancia investigada (figura 2). Si en la relación dosis-respuesta se representa la dosis en escala logarítmica, se obtiene una curva simétrica. Cuando se comparan sustancias cuyos mecanismos de acción están relacionados, normalmente se encuentran curvas dosis-respuesta paralelas que difieren en la ED_{50} .

Por otro lado, también es de gran importancia el conocimiento de los resultados de evaluación de la exposición. Los datos, tanto de las concentraciones ambientales, como de los estudios de control biológico, son útiles para conocer los niveles de exposición esperables y, además, pueden utilizarse en estudios epidemiológicos que contribuyen a enriquecer los estudios dosis-respuesta.

A partir de los datos obtenidos de la evaluación dosis-respuesta y la evaluación de la exposición puede hacerse una caracterización del riesgo. Al evaluar los datos es posible obtener valores NOAEL (*no observed adverse effect level*), es decir, nivel de exposición que no produce efecto adverso o, en su defecto, LOAEL (*lowest observed adverse effect level*), nivel de exposición que produce el menor efecto adverso observado [3]. Además, habrá que aplicar unos factores de incertidumbre [3] más o menos estrictos dependiendo de si los estudios disponibles son *in vitro*, *in vivo* o epidemiológicos, de la población de la muestra estudiada, del efecto que se esté considerando, ya que la susceptibilidad de los animales de experimentación puede ser mayor, similar o menor que la de los humanos dependiendo del efecto estudiado y también atendiendo a la calidad del experimento diseñado. Del cálculo del riesgo se podrá deducir si los efectos tienen un nivel umbral o no (figura 3) y, en caso de existir, estimar el mismo. La utilización de factores de incertidumbre sólo es posible cuando se trata de un efecto que se ajusta a un modelo toxicológico convencional (con umbral). Si no existe nivel umbral, podrían estimarse niveles de incidencia a distintas concentraciones ambientales, en especial si se dispone de datos epidemiológicos [3].

Por último, una vez establecidos los niveles de concentración sin efecto o los niveles de incidencia a distintas concentraciones, algunos países y organizaciones para decidir establecer un valor límite tienen en cuenta, además de los datos toxicológicos, consideraciones de tipo socioeconómico, como la viabilidad de limitar las concentraciones por debajo de esos niveles en un proceso productivo, las concentraciones que se alcanzan en



la actualidad y el coste económico que supondría la reducción de las mismas.

Considerando todo ello se pueden derivar unos valores límite e incluso, en determinados casos, se puede establecer un protocolo de actuación o incluso una autorización previa a los trabajos supeditada a las medidas preventivas propuestas para realizar dichos trabajos, como sucede en el caso del amianto.

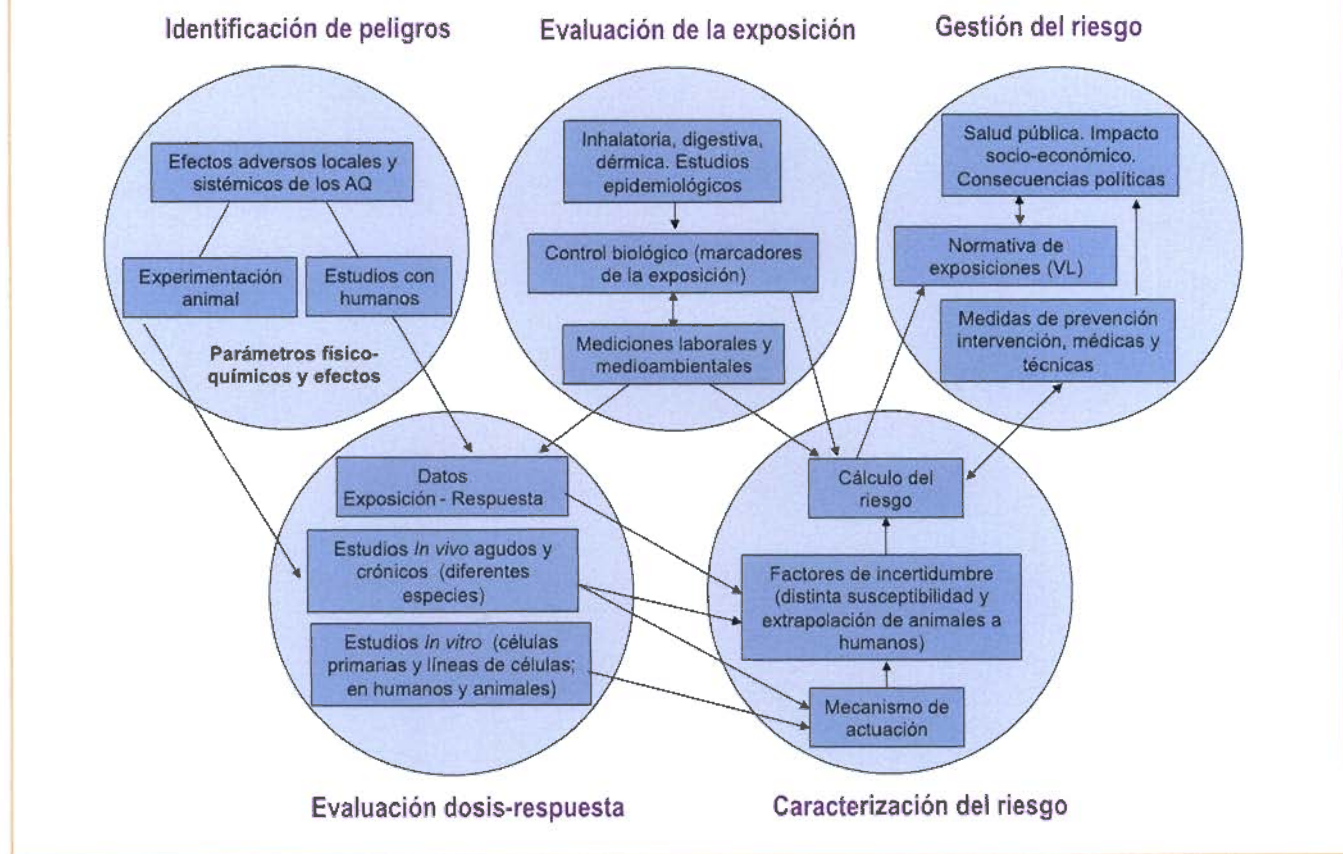
El establecimiento de valores límite se complica cuando se trata de agentes para los que no es posible identificar niveles de exposición por debajo de los cuales no exista un riesgo para la salud [3]. Esto sucede, por ejemplo, con los mutágenos y la mayoría de los cancerígenos. En estos casos los VLA deben entenderse como unas referencias máximas para la adopción de las medidas de protección necesarias y el control del ambiente de los puestos de trabajo y no como una referencia para proteger la salud del trabajador. Por los motivos señalados,

las concentraciones ambientales deben mantenerse a niveles tan bajos como sea técnicamente posible. Estas medidas de reducción al máximo de los niveles de exposición son también aplicables a los sensibilizantes debido a la dificultad que existe para proteger a los individuos una vez que se han sensibilizado [1].

VALORES LÍMITE EN LA UNIÓN EUROPEA. CRITERIOS PARA SU ESTABLECIMIENTO

En la Unión Europea se pueden distinguir dos tipos de valores límite en función de los criterios utilizados para su definición, los valores límite indicativos (VLI) y los vinculantes [4, 5]. Los VLI son los más comunes y se establecen teniendo en cuenta únicamente criterios de salud, de acuerdo con los últimos datos científicos disponibles, y aspectos relativos a las técnicas de medición. Los valores vinculantes consideran, además, los factores socioeconómicos y políticos que determi-

■ Figura 1 ■ Esquema para el establecimiento de valores límite



nan su viabilidad de implantación y son de obligado cumplimiento en todos los Estados miembros. El plomo inorgánico es un ejemplo de ello.

Con arreglo a la Directiva 98/24/CE, se han publicado tres listas de VLJ en las siguientes directivas:

- Directiva 2000/39/CE, que contiene una primera lista con 63 compuestos o grupos de compuestos.
- Directiva 2006/15/CE, en donde se encuentra una segunda lista con 33 compuestos o grupos de compuestos.
- Directiva 2009/161/UE, que establece una tercera lista con 19 compuestos o grupos de compuestos.

Estas directivas dan un plazo a los Estados miembros para que establezcan valores

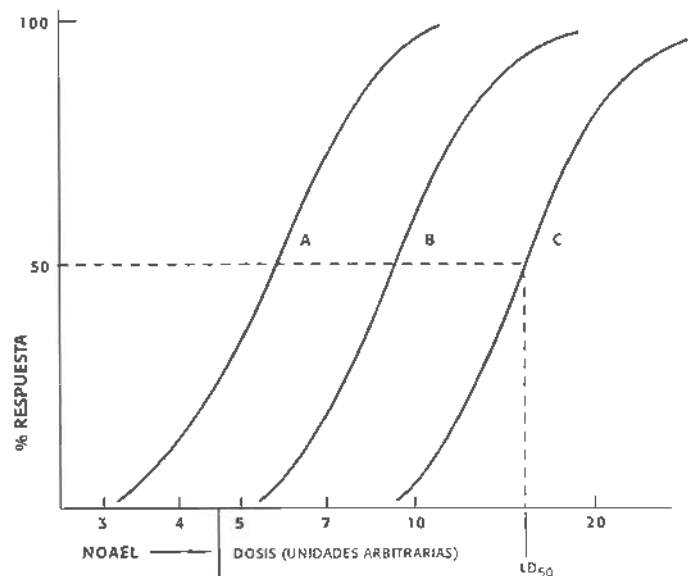
límite de exposición profesional nacionales para los agentes químicos enumerados en sus anexos, tomando en consideración los valores comunitarios. Esto significa que los valores nacionales y comunitarios pueden coincidir o no dependiendo de cuáles sean las características socioeconómicas de cada país. Para la tercera lista, publicada el 17 de diciembre de 2009 y aún pendiente de adopción, se ha establecido un plazo que finalizará el 18 de diciembre de 2011.

El *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL)*, formado por un grupo de expertos de la Unión Europea de carácter multidisciplinar, es el que se encarga del establecimiento de valores límite basados en criterios de salud cuyo objetivo es limitar la exposición a agentes químicos por vía inhalatoria, de manera que, aunque la exposición dure toda la vida laboral, no se observen efectos adversos para la salud del trabajador, ni de su descendencia.

A grandes rasgos, las tareas del SCOEL son [3]:

- Intentar identificar el mayor nivel de exposición, asociado a un periodo de referencia, al cual no se den efectos adversos para la salud.
- Cuando no es posible identificar un nivel sin efectos para la salud, estimar el riesgo de efectos adversos para distintos niveles de exposición. Esto sucede cuando se trata de genotóxicos, cancerígenos y sensibilizantes respiratorios. En este caso es la Comisión, previa consulta a las organizaciones pertinentes, quien decide qué nivel de riesgo se considera aceptable.
- Pronunciarse sobre medidas relacionadas con la evaluación del riesgo, tales como la idoneidad de la nota

■ **Figura 2** ■ Ejemplo teórico de curvas dosis-respuesta para varios efectos de un compuesto químico



A = Cambios bioquímicos sin significación funcional
 B = Cambios significativos en la función de un órgano (efecto crítico)
 C = Mortalidad
 NOAEL = Nivel de exposición que no produce efecto adverso
 LD₅₀ = Dosis letal para el 50% de la población

“vía dérmica” o de la utilización de un valor límite biológico.

De acuerdo con lo anterior, es posible distinguir entre dos tipos de VLA:

- Valores límite basados en la salud, de aquellos compuestos para los que es posible identificar una dosis umbral por debajo de la cual no se esperan efectos adversos
- Valores límite basados en la relación entre la exposición y el riesgo, de aquellos compuestos para los que no es posible identificar una dosis umbral por debajo de la cual no se esperan efectos adversos, en particular genotóxicos, cancerígenos y sensibilizantes respiratorios

En este último caso el SCOEL debe estimar el riesgo asociado a unos determinados niveles de exposición, aunque no es ni responsabilidad ni misión del SCOEL determinar qué riesgo es aceptable, sino que es la Comisión quien debe hacerlo, lo que requiere la consulta con las organizaciones pertinentes.

Los valores límite establecidos por SCOEL son posteriormente aprobados por el TPC (*Technical Progress Committee*) quien, previa consulta con los Estados miembros de la UE, elabora las listas de VLI.

Aunque el SCOEL estudia cada sustancia o grupo de sustancias por separado, de modo general sigue el procedimiento descrito a continuación para establecer valores límite.

Una primera fase consiste en la recogida de información sobre:

- Identidad de la sustancia y propiedades (sinónimos, fórmula molecular y estructural, nº CAS, peso molecu-

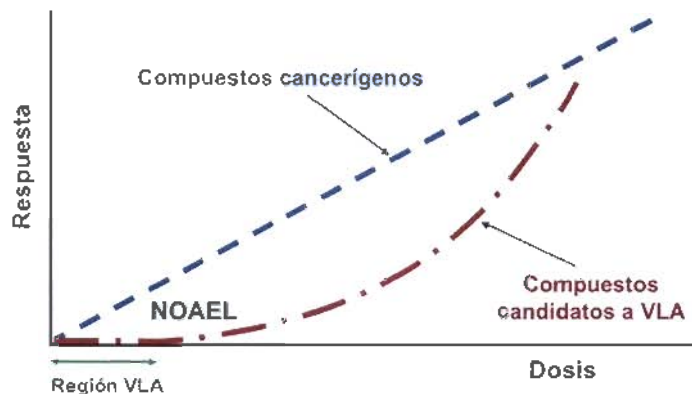
lar, punto de fusión y de ebullición, clasificación según las directivas de etiquetado ...)

- Presencia, usos y exposición laboral
- Efectos sobre la salud, estudiando:
 - Toxicocinética, tanto en humanos, como en animales, y el control biológico
 - Toxicidad aguda
 - Efectos irritantes y corrosivos, tanto en la piel como en los ojos y el tracto respiratorio
 - Propiedades sensibilizantes
 - Toxicidad después de dosis repetidas: por inhalación y por vía oral, principalmente
 - Carcinogenicidad
 - Genotoxicidad, tanto *in vivo* (en humanos y en animales), como *in vitro*
 - Toxicidad para la reproducción

A partir de estos datos, determina si la información recogida es adecuada para establecer un valor límite, OEL (*occupational exposure limit*) [3]. Si efectivamente lo es:

- Se identifica cuáles son los efectos adversos que puede ocasionar la exposición a la sustancia.
- Se determina el efecto o efectos críticos para establecer el OEL.
- Se identifican los estudios relevantes, en humanos o animales, que caracterizan dichos efectos críticos y revisa su calidad.
- Se establece el mecanismo de actuación de la sustancia, para determinar si es posible utilizar un modelo toxicológico convencional (con un umbral de actuación) o no es posible utilizar un modelo de ese tipo.

■ Figura 3 ■ Curvas dosis-respuesta para sustancias con y sin umbral



NOAEL = No Observed Adverse Effect Level
(Nivel sin efecto adverso observado)

- Se estudia la relación dosis/respuesta para cada efecto crítico y se establece un nivel sin efecto adverso, NOAEL (*no observed adverse effect level*), si es posible o, en su defecto, un nivel de menor efecto adverso, LOAEL (*lowest observed adverse effect level*).
- Se determina si, para la protección de la salud de los trabajadores, es necesario o no establecer uno o varios de los siguientes valores límite:
 - un valor límite ambiental para 8 horas de exposición, OEL-TWA (*time weighted average*)
 - un valor límite ambiental de corta duración, OEL-STEL (*short term exposure limit*)
 - un valor límite biológico, BLV (*biological limit value*)

Por último, la tercera etapa consistiría en el establecimiento de estos valores, la documentación del procedimiento completo y la comprobación de si es técnicamente posible medir los límites establecidos [3].

Durante la etapa de recogida de datos, es fundamental obtener la mayor información posible sobre los siguientes aspectos:

- efectos con umbral
- efectos sin umbral
- efectos a corto plazo (agudos)
- efectos a largo plazo o después de exposiciones repetidas
- órganos diana y naturaleza de los efectos
- metodología de las determinaciones ambientales

Esta información es necesaria para decidir si es posible emplear un modelo toxicológico convencional (con un umbral de actuación), o no, y si es posible establecer un NOAEL. También es deseable obtener información sobre la cinética del compuesto en el organismo, absorción, distribución, metabolismo y eliminación, y sobre la posible acumulación en diferentes órganos o tejidos.

La fuente para obtener esta información son los estudios realizados tanto con humanos como con animales. Aunque, en general, es preferible la información obtenida de estudios en humanos, los experimentos con animales tienen varias

ventajas como son mayor precisión en la caracterización de la exposición, el adecuado uso de controles y la posibilidad de establecer claras relaciones dosis/efecto. Esto depende fundamentalmente de cuál sea el efecto que se esté estudiando, ya que, por ejemplo, cuando para la caracterización de un efecto irritativo se utiliza un test, es posible condicionar la respuesta de las personas expuestas, lo que distorsionaría la magnitud del mismo.

En cuanto a los estudios con humanos, pueden dividirse en cuatro categorías:

- informes de casos puntuales
- estudios con voluntarios
- estudios trasversales
- estudios epidemiológicos de cohorte o estudios caso-control

Con la excepción de los estudios con voluntarios, en el resto de las situaciones la exposición no suele estar bien caracterizada por lo que es muy difícil poder establecer relaciones dosis-respuesta [3].

Los primeros son útiles para establecer la relación entre la exposición a un agente químico y sus efectos adversos. Los estudios con voluntarios son particularmente útiles cuando el efecto adverso crítico está asociado con la exposición a corto plazo, como ocurre cuando el efecto es la depresión del sistema nervioso central o la irritación del tracto respiratorio superior. Los estudios trasversales son útiles para establecer la relación entre la exposición y el efecto y ofrecen la posibilidad de estimar un NOAEL en muchos casos, mientras que los estudios epidemiológicos son los más indicados cuando el efecto adverso está relacionado con la exposición a largo plazo. En este último tipo de estudios es importante considerar la posibilidad de que la exposición haya sido a vanos agen-

tes químicos, lo que dificulta la obtención de información válida [3].

VALORES LÍMITE EN ESPAÑA. CRITERIOS PARA SU ESTABLECIMIENTO

Los Estados miembros tienen la obligación de establecer límites de exposición profesional nacionales. Para hacer frente a dicha obligación, el INSHT constituyó en 1995 un grupo de trabajo sobre Valores Límite de Exposición Profesional, GT-LEP, que permitió la publicación del primer documento en 1999, documento que es actualizado anualmente. Posteriormente, la Comisión Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo aprobó, en 1997, la creación de un grupo de trabajo para estudiar estos documentos sobre valores límite y su aplicación en los lugares de trabajo.

El GT-LEP considera únicamente criterios de salud para el establecimiento de valores límite, mientras que, en el Grupo de Trabajo de Valores Límite de la Comisión Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo se tienen en cuenta, además, otro tipo de factores que influyen en su viabilidad, como pueden ser los socioeconómicos, para establecer los valores límite.

El RD 374/2001 [6], sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, remite, en primer lugar, a los VLA listados en su anexo I, es decir, el plomo y sus compuestos iónicos; en segundo lugar, a los de una normativa específica aplicable, como es el caso de amianto, benceno, cloruro de vinilo o el polvo de maderas duras; y, en tercer lugar, a los publicados por el INSHT en el documento "Límites de exposición profesional para agentes químicos en España" [1], confirmandoles así a estos últimos valor legal.

Como se ha comentado anteriormente, en la Unión Europea existen dos tipos de valores límite, los vinculantes y los indicativos. Los vinculantes son de obligado cumplimiento por parte de los Estados miembros y, por lo tanto, se incorporan directamente a la legislación española. Cuando el valor límite es indicativo, los Estados miembros disponen de un tiempo para establecer un valor nacional, que puede o no coincidir con el valor propuesto por la UE. Durante este periodo, se pueden presentar argumentos para la aceptación del valor propuesto o para el establecimiento de un nuevo valor, en función de la viabilidad y repercusiones socioeconómicas de su cumplimiento.

Para la asignación de un valor límite a un agente químico, el GT-LEP utiliza no solamente los documentos finales del SCOEL, sino también la información generada por otros organismos de reconocida solvencia, como son:

- ACGIH (*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*), que establece los conocidos TLV® [7, 8]
- DFG (*Deutsche Forschungsgemeinschaft*) que establece los MAK [9]
- HSE (*Health and Safety Executive*)
- DECOS (*Dutch Expert Committee on Occupational Standards*)

Una fuente de información interesante es la base de datos GESTIS, que se puede consultar en http://www.dguv.de/ifa/en/gestis/limit_values/index.jsp. Se trata de una base de datos de valores límite elaborada dentro del proyecto BC/CEN/ENTR/000/2002-16, desarrollado dentro del Comité Europeo de Normalización (CEN). En esta base de datos están recogidos los VLA de Alemania, Austria, Bélgica, Canadá (Estado de Quebec), Dinamarca, España, Francia, Holanda, Hungría, Italia,

Japón, Reino Unido y Suecia, además de los vinculantes e indicativos de la Unión Europea y los establecidos por OSHA (*Occupational Safety and Health Administration*), que son los valores exigibles por la ley en Estados Unidos.

El GT-LEP, a la hora de estudiar los documentos antes citados, tiene en cuenta una serie de criterios:

- Base del establecimiento
- Fecha de actualización
- Información suministrada
- Fiabilidad de los datos utilizados

En cuanto a las bases del establecimiento es importante distinguir si los valores límite propuestos por otras organizaciones están basados únicamente en efectos sobre la salud o bien se han tenido en cuenta otros criterios. La información suministrada por los estudios considerados es diferente si se trata de estudios epidemiológicos, estudios con voluntarios o experimentos con animales. También es importante determinar si a partir de los datos del estudio es posible determinar un NOAEL, un LOAEL o no es posible determinar ninguno de los dos. La fiabilidad de los resultados depende de muchas variables, tales como si se ha tenido en cuenta la presencia de otros contaminantes o bien, en el estudio sólo había exposición al compuesto de interés, si se han tenido en cuenta los hábitos personales de los trabajadores y los controles y el número de casos estudiados.

VALORES LÍMITE PARA AEROSOLES

En el caso de exposición a aerosoles, las partículas, una vez que el aerosol entra en el tracto respiratorio, se van a deposi-



tar en alguna de sus regiones. En general se consideran tres zonas: la región extratorácica, la traqueobronquial y la región alveolar.

Las partículas depositadas pueden ser eliminadas por alguno de los mecanismos de aclaramiento, permanecer en el lugar en el que se han depositado o distribuirse a otras partes del cuerpo donde puedan tener su efecto. La deposición de las partículas en una zona u otra del organismo depende en gran parte del tamaño en términos de diámetro aerodinámico.

Por lo tanto, el primer paso para establecer un valor límite es identificar la enfermedad asociada a la inhalación de partículas y dónde se inicia la patología.

¹ Se entiende como "diámetro aerodinámico" el diámetro de una esfera hipotética de densidad $1\text{g}/\text{cm}^3$ que tenga la misma velocidad final debida a la fuerza gravitatoria, en aire en calma, que la partícula bajo las condiciones existentes de temperatura, presión y humedad relativa.

De una forma simplificada, en el caso de partículas insolubles, se admite que si se alcanza una cantidad suficiente de partículas tóxicas en un tipo de superficie pulmonar, darán lugar a una serie de respuestas biológicas que pueden producir una enfermedad en esa superficie en concreto. Esto es válido para prácticamente todas las neumoconiosis y casi todas las enfermedades relacionadas con exposición a aerosoles de las regiones extratorácica y traqueobronquial.

Por otro lado, en el caso de partículas solubles en los fluidos pulmonares, la disolución conlleva el paso al torrente sanguíneo y, por tanto, los efectos serán sistémicos, como sucede tras la exposición a aerosoles que contienen plomo, que tiene como efecto patologías del sistema nervioso central.

El diámetro aerodinámico de la partícula determinará si ésta puede estar en

suspensión y por cuánto tiempo permanecerá así, la probabilidad de que sea inhalada y su lugar de deposición en el sistema respiratorio. La concentración de polvo en aire y el diámetro aerodinámico de la partícula determinarán la cantidad de sustancia depositada y, por tanto, la dosis recibida en el lugar crítico.

En el caso de las sustancias muy solubles, éstas se pueden absorber desde cualquier lugar del tracto respiratorio, así pues para las partículas solubles el lugar de deposición (y el diámetro aerodinámico) son de menor importancia. Para partículas insolubles, el lugar de deposición en el sistema respiratorio adquiere gran importancia, lo que significa que las propiedades aerodinámicas de la partícula y la forma (fibra) sí son relevantes.

Para el muestreo de aerosoles se acordaron tres fracciones relevantes en función de los efectos sobre la salud. Por ello, se establecen valores límite para un efecto determinado, lo que implicará muestrear una o más fracciones dependiendo del VLA de que se trate. En la tabla 1 aparecen distintos compuestos, el efecto principal, el órgano diana y la fracción que habría que muestrear [10].

En conclusión, en España se establecen valores límite para aerosoles para la fracción o fracciones relevantes en masa de acuerdo con la norma UNE-EN-481 [11].

NANOMATERIALES

En el caso de los nanomateriales, es necesario tener en cuenta su deposición en el tracto respiratorio y qué tipo de medida se debe utilizar: masa, área superficial o número de partículas por unidad de volumen.

Cuando los datos toxicológicos son insuficientes, pueden utilizarse, en parte,

Tabla 1 ■ Efecto principal, órgano diana y fracción de interés para distintos tipos de polvo

| Tipo de polvo | Efecto principal | Órgano diana | Fracción de interés |
|------------------------------|--|---|---------------------|
| Sílice cristalina libre | Silicosis (fibrosis pulmonar); enfermedad restrictiva, progresiva e irreversible del pulmón; también carcinógeno | Pulmones, región de intercambio de gases, alvéolos | Fracción respirable |
| Polvo de carbón | Neumoconiosis del minero del carbón; enfermedad restrictiva del pulmón | Pulmones, región de intercambio de gases, alvéolos | Fracción respirable |
| Polvo de plomo | Intoxicación sistémica (sangre y sistema nervioso central) | A través del sistema respiratorio al torrente sanguíneo | Fracción inhalable |
| Manganeso | Intoxicación sistémica (sangre y sistema nervioso central) | A través del sistema respiratorio al torrente sanguíneo | Fracción inhalable |
| Polvo de madera | Algunas maderas duras causan cáncer nasal | Vías respiratorias nasales | Fracción inhalable |
| Polvo de algodón | Bisinosis; enfermedad obstructiva del pulmón | Pulmones | Fracción torácica |
| Polvo seco de azúcar de caña | Bagazosis (alveolitis alérgica extrínseca) | Pulmones | Fracción respirable |

los conocimientos de partículas ultrafinas, procedentes de la polución atmosférica o de distintos procesos que implican combustión y generación de partículas, ya que tienen como característica común su pequeño tamaño, lo que las hace también altamente reactivas y podrían tener, por tanto, una deposición parecida. Los efectos agudos y crónicos de las partículas ultrafinas están recogidos en la tabla 2.

Por otra parte, se conocen además algunos efectos por exposiciones a partículas en nanoescala y se dispone de estudios con animales. Estos efectos se pueden consultar en la tabla 3 [13, 14].

De estos y otros estudios se puede deducir que son probables los efectos sobre el pulmón y el sistema cardiovascular, además de las posibilidades de translocación² o de efectos sistémicos. Sin embargo, estos datos deben tomarse con cuidado debido a las diferencias fundamentales entre las partículas ultrafinas y las nanopartículas, en especial en términos de composición, geometría, superficie y pureza [15].

² El término "translocación" se refiere a un proceso mediante el cual las nanopartículas atraviesan barreras biológicas y pueden aparecer en otras partes del organismo distintas de las de entrada, pero manteniendo su integridad como partícula, es decir, sin que se produzca disolución. Por ejemplo, llegando al cerebro a través del nervio olfativo.

Tabla 2 ■ Efectos de las partículas ultrafinas [12]

| Efectos agudos | Efectos crónicos |
|---|--|
| Reacciones inflamatorias del pulmón | Incremento de síntomas respiratorios |
| Síntomas respiratorios | Reducción de la función pulmonar en adultos |
| Efectos adversos en el sistema cardiovascular | Aumento en enfermedad pulmonar obstructiva crónica |
| Aumento del uso de medicación | Reducción de la función pulmonar en adultos |
| Aumento de ingresos hospitalarios | Reducción de la esperanza de vida |
| Aumento de la mortalidad | |

Estas diferencias se deben a que las partículas ultrafinas son normalmente productos secundarios y, por tanto, son heterogéneas, forman aglomerados, etc.

Sin embargo, las nanopartículas manufacturadas se han sintetizado para que tengan unas propiedades concretas que son función no sólo de su composición, sino también de su estructura, forma, propiedades superficiales, tamaño, etc. De forma que es posible que esas mismas propiedades que se han controlado al diseñar el nanomaterial para que tenga las características específicas que se buscaban pueden dar lugar a unas propiedades toxicológicas específicas o potenciadas.

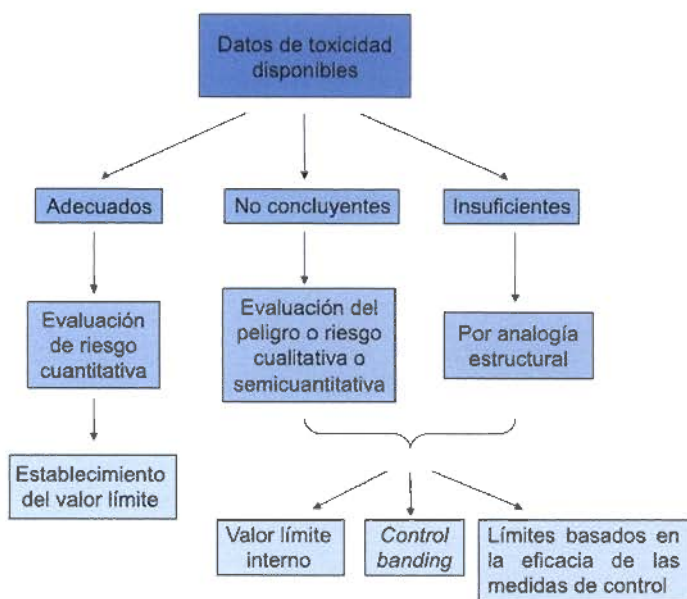
Por ejemplo: si se considera que para la toxicidad de un nanomaterial influyen tamaño, carga, solubilidad, composición, recubrimiento, forma, grado de aglomeración y contaminantes, se calcula que, si se considera el proceso de producción, el método de purificación, los recubrimientos y la estructura, podría haber hasta 50.000 tipos de nanotubos de carbono, *carbon nanotubes* (CNTs) y se ignora si esto podría suponer una gran diferencia o no [14].

De todo lo anterior, queda claro que, con los conocimientos actuales, es difícil poder establecer valores límite basados en una evaluación de riesgo cuantitativa, es

Tabla 3 ■ Efectos de exposiciones a partículas en nanoescala y de estudios con animales

| | |
|---|--|
| Nanotubos de carbono | Fibrosis pulmonar Granulomas y estrés oxidativo de pulmón |
| Metales | Daños e inflamación del pulmón |
| Óxidos metálicos | Inflamación pulmonar Daño en los tejidos Cáncer de pulmón |
| Emisiones diésel | Irritación (ojo/pulmón) Cáncer de pulmón Inflamación sistémica |
| Humos de soldadura | Fiebre del metal Enfermedad pulmonar obstructiva Cambios neurológicos |
| Nanopartículas de carbón | Efectos cardiovasculares |
| Polución ambiental de materia particulada | Aumento de la mortalidad y morbilidad Efectos cardiovasculares Efectos respiratorios |

Figura 4 ■ Formas de control de la exposición a nanopartículas según la información toxicológica disponible



decir, determinar modelos dosis-respuesta y extrapolar esos datos, con un factor de incertidumbre, si fuese necesario, a humanos.

A veces, la información toxicológica de la que se dispone no es suficiente para el establecimiento de un valor límite, basado

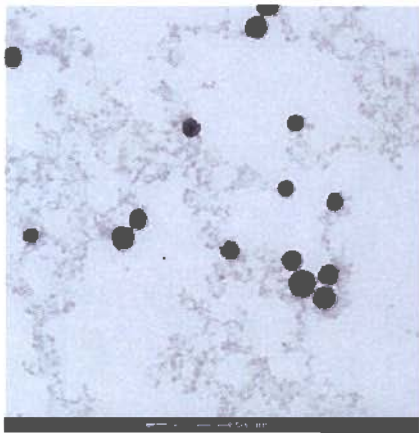
en la protección de la salud. No obstante, en estos casos sigue siendo necesario disponer de criterios que permitan controlar la exposición aunque no se pueda asegurar que se está protegiendo adecuadamente la salud de los trabajadores. Tres son las posibilidades [16] a las que se puede recurrir (figura 4):

- Acciones de tipo "control banding", que consideran las exposiciones de manera cualitativa.
- Valores límite de uso interno en una empresa u organización, basados en los objetivos de control establecidos y/o en los propios estudios toxicológicos de la empresa.
- Utilizar la información toxicológica disponible derivada de analogías estructurales, o aplicar un factor de seguridad al valor límite de la sustancia a nivel micro para derivar un valor, que para distinguirlo de un VLA, suele recibir el nombre de "benchmark level" o "benchmark limit".

Hasta el momento, sólo hay dos organizaciones que han establecido algún valor límite específico para nanomateriales: NIOSH [17], que estableció un valor límite de 0,01 mg/m³ para el TiO₂ ultrafino, siendo el efecto considerado la aparición de tumores en el pulmón; utilizó, para ello, una evaluación del riesgo cuantitativa. Y BauA [18], que propone valores límite para partículas de tóner biopersistentes (fracción respirable): riesgo tolerable 0,6 mg/m³, riesgo aceptable (en la actualidad) 0,06 mg/m³, y 0,006 mg/m³ en 2018.

Por otro lado, como consecuencia de la actual producción y utilización de los nanomateriales, distintas organizaciones han considerado necesario establecer algún tipo de recomendación al respecto, aunque no exista información suficiente.

La Guía BSI "Nanotechnologies –Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials" PD 6699-2:2007 [19] propone unos límites llamados "benchmark exposure levels" (BEL) en función del tipo de nanopartícula. Estos límites se basan en asumir que las nanopartículas serían más tóxi-



cas que el mismo material a mayor tamaño de partícula (tabla 4).

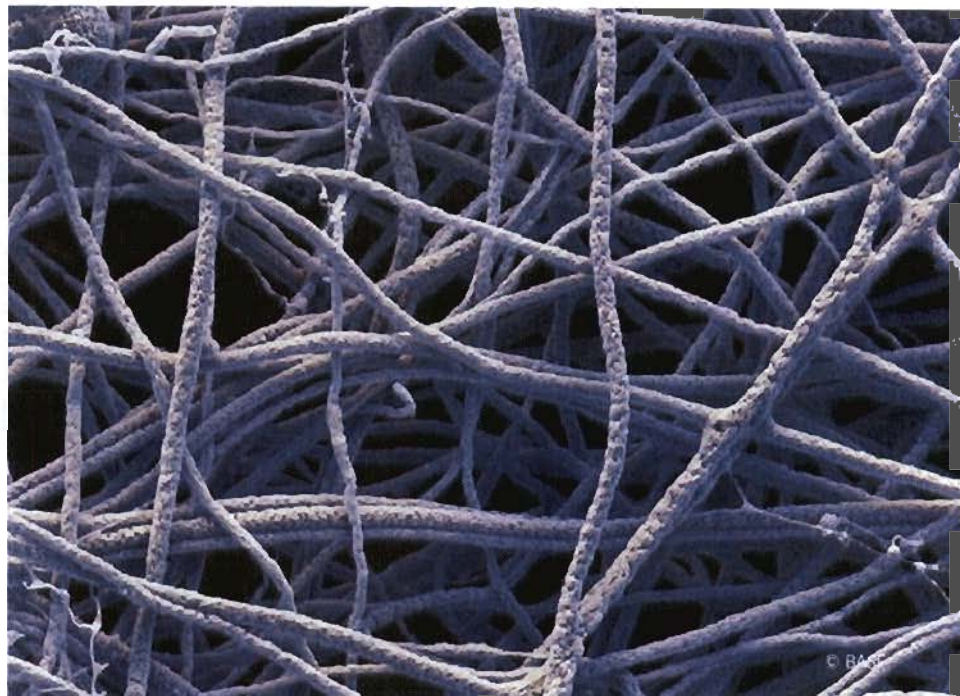
Alternativamente, la guía BSI [19] propone como límite una concentración de 20.000 partículas/cm³ (en rango nano) en el caso de las partículas insolubles y por encima del nivel de fondo de partículas ultrafinas.

El BEL para las partículas insolubles está basado en los estudios del NIOSH para establecer el TLV del TiO₂ y el 0,066 se corresponde con la relación entre el VL del TiO₂, respirable y el ultrafino.

Los valores para nanopartículas solubles y CMRS (que sean solubles) simplemente se multiplican por un factor de seguridad, ya que se las presupone aún más solubles y biodisponibles en forma nano que a mayor tamaño.

Los materiales fibrosos tienen un BEL de 0,01 fibras/cm³ que se corresponde con 1/10 del valor límite para el amianto, y que coincide con el límite que establece la legislación del Reino Unido tras trabajos de retirada de amianto. Recomiendan realizar el recuento por microscopía electrónica de transmisión.

Por otro lado, IFA (*Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung*) [20] lleva a cabo una recopilación de los criterios de referencia existentes y propone unos límites (*benchmark limits*), que se encuentran en la tabla 5. En esta información considera los puntos débiles de los BEL propuestos por



BSI. En especial considera lo inconsistente de proponer alternativamente 20.000 partículas/cm³ y la necesidad de considerar la forma, tamaño de partícula y densidad a la hora de utilizar un BEL.

Además, IFA recomienda en el caso de aglomerados de nanomateriales usar el límite en masa y no resultados de recuento de partículas ya que, por ejemplo, para agregados de óxido de titanio de 500 nm, 360 partículas/cm³ corresponden a una concentración en masa de 0,1 mg/m³, que serían detectables por análisis convencional, mientras que sería imposible medir la concentración en número ya que sería indistinguible del fondo.

Otras organizaciones han estudiado también de forma crítica los BEL de BSI como es el caso de "Safe Work Australia" [21] que concluye que:

- el factor de seguridad aplicado a las sustancias CMRS y a las solubles sería adecuado,
- el BEL para los nanomateriales fibrosos debería ser 0,1 fibras/cm³ en lugar de 10 veces menos, ya que los CNTs no han demostrado ser más peligrosos

que el amianto y a que posiblemente el método de recuento recomendado (microscopía electrónica de transmisión) cuenta más fibras que la microscopía óptica,

- la combinación del BEL y de las 20.000 partículas/cm³ sería lo ideal para nanomateriales insolubles, si bien no detalla el rango de tamaños adecuado para realizar la evaluación de concentración en número de partículas.

Recientemente, NIOSH propuso para los nanotubos de carbono un valor límite (REL) basado en estudios subcrónicos dosis-respuesta de inflamación y fibrosis pulmonar, de 7µg/m³ que es el límite de cuantificación del método de medición propuesto (NIOSH 5400).

Además, debido a su utilización y fabricación, algunas empresas han establecido un valor límite interno para los nanotubos de carbono [16] (tabla 6).

Estos valores límite junto con el del TiO₂ de NIOSH son los únicos de los recogidos en este artículo basados en una evaluación de dosis-respuesta para un efecto o efectos determinados.



© BASF

Tabla 4 ■ Límites de exposición en función del tipo de nanopartícula

| Tipo de Nanopartícula | Benchmark Level |
|--|-----------------------------|
| Insoluble | 0,066 * VLA ⁽¹⁾ |
| Soluble | 0,5 * VLA ⁽¹⁾ |
| CMRS (Cancerígeno, mutágeno, reprotóxico o sensibilizante) | 0,1 * VLA ⁽¹⁾ |
| Fibroso | 0,01 fibras/cm ³ |

⁽¹⁾ VLA: valor límite asignado a la sustancia a nivel micro.

Tabla 5 ■ Benchmark limits de IFA

| Tipo de Nanopartícula | Benchmark Limit |
|---|--|
| Metales, óxidos metálicos y otros materiales en polvo biopersistentes de densidad > 6.000 kg/m ³ | 20.000 partículas/cm ³ ⁽¹⁾ |
| Metales, óxidos metálicos y otros materiales en polvo biopersistentes de densidad < 6.000 kg/m ³ | 40.000 partículas/cm ³ ⁽¹⁾ |
| Nanotubos de carbono | 0,01 fibras/cm ³ ⁽²⁾ |

(1) Para tamaños entre de 1 a 100 nm

(2) Dada la falta de métodos adecuados de toma de muestra, métodos de análisis correspondientes y criterios de recuento de fibras, se puede usar alternativamente 20.000 partículas/cm³

CONCLUSIONES

Dada la gran cantidad de nuevos nanomateriales en el mercado, es evidente que es difícil proponer valores límite para cada sustancia.

La necesidad de evaluación de riesgos de exposición de los trabajadores es evidente y de momento las herramientas de que se dispone son, en términos generales, la utilización de metodologías tipo *control banding* [22], que consideran las exposiciones de manera cualitativa, y, hasta que se establezcan más valores límite basados en una evaluación cuantitativa del riesgo, los criterios de referencia de distintas organizaciones que se han detallado.

Tanto IFA como BSI dejan claro que son unos valores límite prácticos, propuestos entre otros motivos para poder comprobar la efectividad de las medidas de control puestas en marcha y minimizar exposiciones, pero no están basados en criterios toxicológicos. Es decir, no ofrecen las mismas garantías que los valores límite publicados por diversas organizaciones, fruto de estudios como los que se detallan al principio de este artículo y que, en principio, protegen a la mayoría de los trabajadores de desarrollar una enfermedad profesional derivada de la exposición. Por supuesto, como indica IFA, en ningún caso se debe superar el VLA general para polvo, ni deben aplicarse los *benchmark limits* a partículas ultrafinas como humos de soldadura o emisiones diésel, que de ser necesario, ya tienen sus propios valores límite basados en criterios toxicológicos.

Por último, es evidente que aún es necesario mucho trabajo en el campo de los nanomateriales para poder ir estableciendo valores límite basados en una evaluación cuantitativa del riesgo; además, parece muy complicado desarrollar valores límite para todos los nanomateriales que

■ **Tabla 6** ■ Límites de exposición propuestos para CNTs

| Organización | Límites de Exposición |
|------------------------|--|
| NIOSH | 0,007 mg/m ³ (REL) |
| BAYER ⁽¹⁾ | 0,05 mg/m ³ (VLA interno) |
| Nanocyl ⁽²⁾ | 0,0025 mg/m ³ (VLA interno) |

(1) Derivado de estudios subcrónicos de inhalación

(2) Derivado de un LOAEL de 0,1 mg/m³ (estudio de 90 días de inhalación)

van apareciendo en el mercado, sobre todo si se pretende atender a diferencias de estructura, recubrimiento, carga superficial, etc. que parecen tener una considerable influencia sobre su toxicidad.

De acuerdo con Schulte [14, 16] parece que la tendencia podría ser establecer valores límite para nanomateriales con la misma identidad molecular o incluso por amplios grupos de composición, por

ejemplo: CNTs, óxidos metálicos y metales, aunque este enfoque podría suponer ignorar características fisicoquímicas de importancia como forma, reactividad su-

perficial, introducción de grupos funcionales etc., o por categorías basadas en el modo de acción (formación de especies oxidantes). ●

■ Bibliografía ■

- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España (publicación anual).
- Oberdörster, G., Oberdörster, E. (2005) "Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles". *Environmental Health Perspectives*, 113 (7), 823-839
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits). Methodology for the derivation of Occupational Exposure Limits: Key documentation (version 6). 2009.
- Directiva 80/1107/CEE del Consejo, de 27 de noviembre, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo.
- Directiva 88/642/CEE del Consejo, de 16 de diciembre, por la que se modifica la Directiva 80/1107/CEE sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes químicos, físicos y biológicos durante el trabajo
- Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo.
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). TLVs* and BEIs*. Threshold Limit Values for Chemical Substances, Physical Agents and Biological Exposure Indices (publicación anual)
- American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Documentation of the Threshold Limit Values (TLVs*) and Biological Exposure Indices (BEIs*). Sixth Edition.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). List of MAK and BAT Values (publicación anual).
- WHO (1999): "Hazard Prevention and Control in the Work Environment: Airborne Dust"
- Norma UNE-EN 481:1995. Atmósferas en los puestos de trabajo. Definición de las fracciones por el tamaño de las partículas para la medición de aerosoles. AENOR 1995.
- WHO (2004) "Health aspects of air pollution : Results from the WHO project. Systematic review of health aspects of air pollution in Europe".
- Maynard, AD., Kuempel, ED. (2005) "Airborne nanostructured particles and occupational health". *J Nanopart Res* 7(6) 587-614.
- Schulte, PA. et al. (2008). "Options for occupational health surveillance of workers potentially exposed to engineered nanoparticles: state of the science" *J Occup. Env. Med.* 50 (5), 517-526.
- Balbus, JM. et al. (2007) "Meeting Report: Hazard Assessment for Nanoparticles. Report from an Interdisciplinary Workshop". *Environ. Health Perspectives* 115 (11), 1654-1659.
- Schulte, PA. et al (2010). "Occupational exposure limits for nanomaterials. state of the art". *J Nanopart Res* 12 (6): 1971 - 1987
- NIOSH. NIOSH Current Intelligence Bulletin: Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium dioxide. Unpublished Public Review Draft. November 22, 2005. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, Cincinnati, OH. (2005). <http://www.cdc.gov/niosh/review/public/to2/>
- BAuA (2008) Tonerstaube am Arbeitsplatz (en alemán) <http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/artikel17.html>.
- BSI. PD 6699-2:2007 "Nanotechnologies –Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials". <http://www.bsigroup.com>
- IFA (2009) Criteria for assessment of the effectiveness of protective measures. <http://www.dguv.de/ifa/en/fac/nanopartikel/beurteilungsmassstaebe/index.jsp>
- Safe Work Australia (2010) Engineered Nanomaterials: Feasibility of establishing exposure standards and using control banding in Australia.
- Tanarro, C. "Evaluación del riesgo por exposición a nanopartículas mediante el uso de metodologías simplificadas". *Seguridad y Salud en el Trabajo* nº 58, 2010, p. 22-27.