

## Evaluación del riesgo por exposición a nanopartículas mediante el uso de metodologías simplificadas

**Celia Tanarro Gozalo**

Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. INSHT.

*La falta de conocimiento completo sobre muchas variables relacionadas con las nanopartículas, como propiedades toxicológicas, criterios de referencia, o métodos de evaluación de concentraciones ambientales, dificulta la posibilidad de realizar una evaluación de riesgos. Una posibilidad práctica y accesible de evaluación, es la utilización de metodologías cualitativas como el Control Banding.*

### INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es un campo multidisciplinar que se ha ido desarrollando de manera exponencial especialmente en la última década. Las extraordinarias propiedades de las partículas en el rango nanométrico dan lugar a múltiples aplicaciones, algunas ya en el mercado y otras en fase de desarrollo, de modo que ya se habla de la segunda revolución industrial. Estas aplicaciones revolucionarias podrían suponer un gran beneficio para la sociedad en general, en campos tan diversos como la electrónica o la medicina.

Sin embargo, la rápida aplicación de las nanotecnologías y los nuevos materiales a los que ha dado lugar ha ocasionado que aún se tenga un conocimiento incompleto con respecto a los daños para la seguridad y salud que puedan ocasionar estos materiales, pero parece claro que, en general, las nanopartículas son más tóxicas que el mismo material a mayor tamaño de partícula. En concreto, los estudios realizados

al efecto ponen de manifiesto la importancia del área superficial en la toxicología de las nanopartículas.

Esta situación pone en duda la validez del enfoque clásico, consistente en considerar las concentraciones personales en masa por unidad de volumen (ej: mg/m<sup>3</sup>) para cada una de las fracciones (inhala-ble, torácica y respirable) definidas por la norma de muestreo de aerosoles UNE-EN 481[1] para la evaluación del riesgo.

En cualquier caso, es complicado obtener datos que permitan evaluar la exposición personal de los trabajadores debido al tamaño de los equipos comerciales actualmente disponibles, que impide el muestreo personal, y a la dificultad de discriminación entre las nanopartículas de fondo y aquellas procedentes realmente de la exposición laboral.

En términos generales, la higiene industrial controla las exposiciones de los trabajadores comparando las medidas de

las concentraciones de contaminantes en la zona de respiración del trabajador con un valor límite ambiental (VLA). Para poder realizar este tipo de evaluación es necesario que:

1. Exista un índice (masa, número de partículas o superficie) para definir adecuadamente la exposición.
2. La medida que se obtenga de este índice sea representativa de lo que está respirando el trabajador.
3. Se disponga de métodos analíticos capaces de medir ese índice de exposición.
4. Se conozcan niveles a los que dichas partículas tienen efectos para la salud.

No se ha decidido aún si lo adecuado sería un índice en forma de concentración máscica, numérica o de área superficial. Tampoco existen límites de exposición publicados, entre otros motivos porque son

**Tabla 1** Matriz de decisiones en función de la severidad y la probabilidad [3, 5]

		PROBABILIDAD			
		Extremadamente improbable (0 - 25)	Poco probable (26 - 50)	Probable (51 - 75)	Muy probable (75 - 100)
SEVERIDAD	Muy Alta (76 - 100)	RL3	RL3	RL4	RL4
	Alta (51 - 75)	RL2	RL2	RL3	RL4
	Media (26 - 50)	RL1	RL1	RL2	RL3
	Baja (0 - 25)	RL1	RL1	RL1	RL2

difíciles de establecer ya que en general no se conocen los niveles para los cuales las nanopartículas tienen efectos sobre la salud, especialmente para materiales manufacturados debido a que no hay suficientes estudios epidemiológicos ni toxicológicos, y que continuamente aparecen nuevos nanomateriales en el mercado.

Los equipos de medida actuales además de no resultar adecuados para el muestreo personal, como ya se ha señalado, tampoco permiten discriminar entre las partículas ultrafinas de fondo y las generadas por el proceso estudiado. Todos estos aspectos ilustran la dificultad de realizar una evaluación basada en el modelo higiénico clásico.

Por ello el uso de metodologías de "control banding" (CB) o metodologías simplificadas de evaluación del riesgo puede ser una alternativa adecuada. Las primeras metodologías de este tipo fueron aplicadas en el campo de la higiene en la industria farmacéutica y microbiológica [2] porque en ella se desarrollaban continuamente productos nuevos de los que no se tenía suficiente información toxicológica y de los cuales muchos nunca iban a salir al mercado [3]. Las similitudes en la dificultad de evaluación son claras y por ello Paik *et al.* [3] propusieron una metodología llamada "Control Banding Nanotool" (CB Nanotool) basada en la misma matriz del *COSHH Essentials* [4].

Dada su utilidad en el campo de la nanotecnología y la necesidad de procedimientos de evaluación del riesgo por exposición a nanopartículas, aunque sea de manera cualitativa, la metodología "CB nanotool" ha sido utilizada internacionalmente [5], propuesta como método de evaluación cualitativa para determinar los controles necesarios [6] e incluso como

base para la elaboración de un proyecto de informe técnico ISO [7].

La metodología original publicada en 2008 [3] fue posteriormente reevaluada introduciéndose ligeras modificaciones [5]. Este artículo presenta la metodología modificada, pero se indicarán cuales han sido las modificaciones.

## EVALUACIÓN DEL RIESGO MEDIANTE METODOLOGÍAS SIMPLIFICADAS

La metodología propuesta considera como parámetros para la evaluación cualitativa la "severidad" y la "probabilidad". El modelo utiliza un número limitado de factores para evaluar el riesgo con el fin de reducir la complejidad del método. La puntuación de severidad se determina en función de parámetros toxicológicos y la de probabilidad, con el riesgo potencial de exposición.

El resultado de la evaluación puede dar lugar a cuatro niveles de riesgo e indica las medidas necesarias que hay que poner en marcha en cada caso, tal como se muestra en la tabla 1.

### Cálculo de la puntuación de severidad

En la metodología, la severidad es el equivalente a la peligrosidad intrínseca

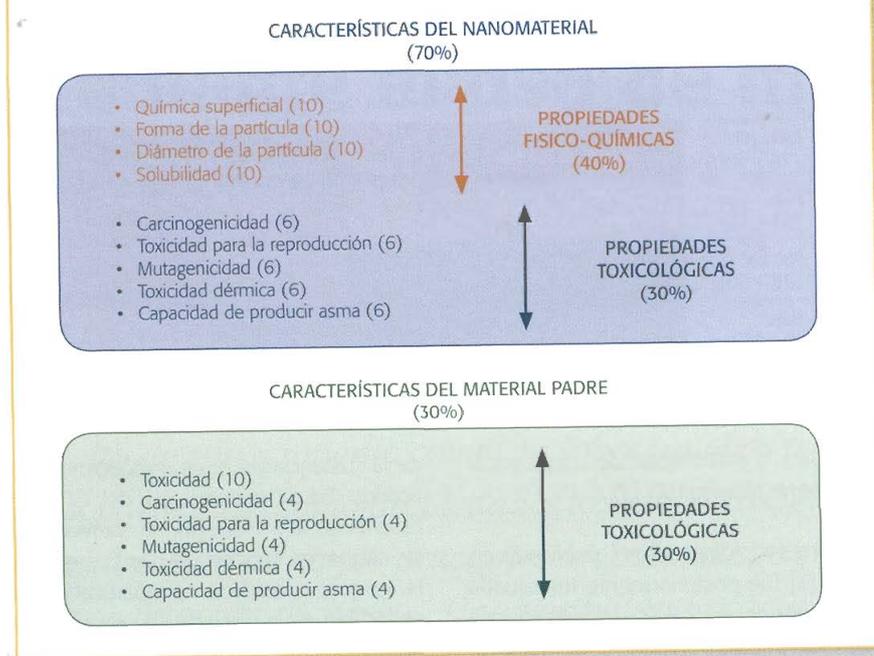
de la sustancia de otros métodos simplificados. En la metodología del *COSHH Essentials* del HSE [4], la puntuación se asigna en función de las frases R o H, lo que, aplicado a nanopartículas, no es factible en la mayoría de los casos. La puntuación de severidad se obtiene sumando las aportaciones de 15 factores basados en las propiedades que los autores han considerado más relevantes al evaluar la toxicidad de las nanopartículas.

De alguna manera, los factores considerados permiten, sin tener mucha información sobre la toxicología de las partículas, establecer una toxicidad comparada, es decir, decidir, al menos en la mayoría de los casos, que nanopartículas serían más peligrosas.

La puntuación máxima de severidad son 100 puntos. Es razonable pensar que no siempre existirá información sobre todos los parámetros considerados; en este caso prima el principio de precaución y, en consecuencia, si la información toxicológica de uno de los factores es "desconocido", se le asignará el 75% de la puntuación máxima de dicha categoría.

En el esquema 1 aparecen los factores considerados para calcular la puntuación de severidad. Se tienen en cuenta variables relacionadas tanto con la nanopartícula como con el material a escala convencional. Dado que las nanopartículas pueden actuar de una manera

## Esquema 1 Factores considerados para la puntuación de severidad



muy diferente al mismo material y que, en general, son más tóxicas que en microescala, se da mayor importancia a las características del nanomaterial (70% de la puntuación) que a las características del material a mayor tamaño de partícula (30% de la puntuación). A lo largo del artículo se hará referencia a un material de la misma composición, pero con tamaños de partícula superior al rango nanométrico, como material padre.

Para el nanomaterial, 40 puntos de un total de 70 corresponden a características físico-químicas del mismo, ya que, tanto los factores físicos como los químicos han demostrado ser parte determinante de la toxicidad de los nanomateriales [8], [9], [10]. Se consideran, además, cinco factores más generales de riesgo para la salud como carcinogenicidad, toxicidad para reproducción, etc., de los que se presupone que en muchos casos no habrá información y se les da un peso ponderado sobre los 30 puntos que les corresponden.

En la primera versión del *CB Nanotool* sólo se consideraban 13 categorías y en

la nueva se añaden dos más: la capacidad tanto del nanomaterial como del material padre de producir asma. Con las modificaciones realizadas, las puntuaciones de las categorías serían las reflejadas en el esquema 1:

Cada uno de los factores obtiene un porcentaje de la puntuación máxima (entre paréntesis en el esquema) según si se clasifica como alto, medio, bajo o desconocido. La tabla 2 resume las puntuaciones propuestas por Zalk *et al.* [5]:

La suma de los puntos de cada factor será un número entre 0 y 100, que corresponderá a una severidad baja, media, alta o muy alta según lo descrito en la tabla 1.

### CARACTERÍSTICAS DEL NANOMATERIAL

#### Características fisicoquímicas

**Química superficial.** En principio la sustancia será más peligrosa cuanto más reactiva sea su superficie y, por lo tanto,

la decisión sobre la puntuación puede venir dada por [3]:

- La capacidad de la sustancia de generar especies de oxígeno reactivas o respuestas de estrés oxidativo.
- Estudios toxicológicos como el análisis del fluido de aclaramiento alveolar tomado de roedores en busca de marcadores de la inflamación, daño de tejido pulmonar, estado de oxidación, etc.

**Forma de la partícula.** La información para esta categoría es, en general, fácil de obtener. Se atribuye una puntuación media a las partículas anisotrópicas o irregulares porque en general tienen mayor área superficial que las compactas (esféricas o cúbicas).

**Diámetro de la partícula.** La puntuación de esta categoría se ha basado en la deposición de partículas en cualquier lugar del tracto respiratorio [3], que es mayor para partículas más pequeñas.

**Solubilidad.** Las nanopartículas insolubles o poco solubles pueden causar estrés oxidativo que puede dar lugar a inflamación, fibrosis o cáncer [3], mientras que las nanopartículas solubles pasarían al torrente sanguíneo donde también podrían producir efectos adversos, por eso su puntuación es menor pero no nula.

#### Características toxicológicas del nanomaterial

En gran parte de los casos la información sobre estos parámetros es muy limitada y las posibles categorías son "sí" (alto), "no" (bajo) o "desconocido".

En el caso de la carcinogenicidad, un nanomaterial se considerará carcinogénico si lo es tanto en humanos como en animales. Por el momento se han

■ Tabla 2 ■ Cálculo de la puntuación de severidad

		BAJO	MEDIO	DESCONOCIDO	ALTO	
FACTORES A CONSIDERAR	NANOPARTÍCULA	Química superficial; reactividad y capacidad de inducir radicales libres	0	5	7,5	10
		Forma	0 Esférica o compacta	5 Irregular	7,5	10 Fibrosa o tubular
		Diámetro	0 De 40 a 100 nm	5 De 11 a 40 nm	7,5	10 De 1 a 10 nm
		Solubilidad		5 Soluble	7,5	10 Insoluble
		Carcinogenicidad <sup>(1)</sup>	0 No carcinogénica		4,5	6 Carcinogénica
		Toxicidad para la reproducción	0 no		4,5	6 sí
		Mutagenicidad	0 no		4,5	6 sí
		Toxicidad dérmica	0 no		4,5	6 sí
		Capacidad de producir asma	0 no		4,5	6 sí
MATERIAL PADRE <sup>(2)</sup>	Toxicidad <sup>(2)</sup>	2,5 VLA-ED® entre 11 y 100 µg/m³	5 VLA-ED® entre 2 y 10 µg/m³	7,5	10 VLA-ED® entre 0 y 1 µg/m³	
	Carcinogenicidad	0 No carcinogénica		3	4 Carcinogénica	
	Toxicidad para la reproducción	0 no		3	4 sí	
	Mutagenicidad	0 no		3	4 sí	
	Toxicidad dérmica	0 no		3	4 sí	
	Capacidad de producir asma	0 no		3	4 sí	

(1) Tanto si es un cancerígeno en humanos como en animales

(2) El material padre se refiere a un producto con la misma composición, pero un tamaño de partícula mayor para el que suelen existir datos. La puntuación es 0 si el valor límite de larga duración VLA-ED® es mayor de 100 µg/m³. (Si no existe un VLA-ED® en España [11] se puede acudir a otras listas de valores límite [12])

identificado pocos nanomateriales como carcinogénicos, un ejemplo es el dióxido de titanio clasificado como carcinógeno potencial (2B) por la IARC.

Por otro, lado la toxicidad dérmica incluiría tanto a las sustancias capaces de producir lesiones en la piel por contacto como a aquellas capaces de atravesar la piel por absorción.

### Características del material padre

Es evidente que será mucho más fácil obtener la información necesaria en el caso del material padre, pues en la mayoría de las ocasiones será un producto comercial, si bien los autores de la metodología no dan muchos detalles para ello. En la aplicación práctica del método hemos obtenido la informa-

ción toxicológica para el material padre de diversas fuentes. En términos generales, el apartado de "identificación de peligros" de la ficha de datos de seguridad del material puede dar esta información. De forma más específica, puede recurrirse a la clasificación de peligrosidad o a las frases de etiquetado del material padre, según lo indicado a continuación.

■ Tabla 3 ■ Frases R de toxicidad dérmica [4]

R21	R26/27/28	R39/23/24	R42/43
R20/21	R26/27	R39/24/25	R48/21
R20/21/22	R34	R39/23/24/25	R48/20/21
R21/R22	R35	R39/27	R48/20/21/22
R24	R36/37	R39/26/27	R48/21/22
R23/24	R36/38	R39/27/28	R48/24
R23/24/25	R36/37/38	R39/26/27/28	R48/23/24
R24/25	R38	R41	R48/23/24/25
R27	R37/38	R42	R48/24/25
R27/28	R39/24	R43	

La toxicidad puede determinarse a partir del valor límite que se indica en la tabla 2. Es posible determinar si el material padre es cancerígeno o mutágeno, si la sustancia está clasificada como carcinogénica de tipo 1 o 2 o como mutagénica de tipo 1 o 2, de acuerdo con el Real Decreto 363/1995 y modificaciones posteriores [13]. En cuanto a toxicidad dérmica, se considera tanto el riesgo de absorción por la piel como por el contacto cutáneo; esta información puede obtenerse del etiquetado de la sustancia y de las frases R, por ejemplo asignando un "sí" a las sustancias que tuvieran alguna de las frases R que incluye la metodología del *COSHH Essentials* [4] para el riesgo dérmico, recogidas en la tabla 3 o las frases H equivalentes recogidas en la tabla 4.

La única frase que se ha añadido con respecto a la metodología del *COSHH Essentials* [4] es la R42 porque, en general, las sustancias que son sensibilizantes por inhalación también pueden producir sensibilización cutánea aunque no se las haya etiquetado con la frase R43.

La toxicidad para la reproducción se asigna a materiales que tengan las frases: R60, R61, R62 y R63 o sus frases H equivalentes que serían todas las frases H360 y H361.

La capacidad de producir asma puede asignarse a materiales etiquetados con las frases R42, R42/43 y R43 o sus frases

H equivalentes (H317 y H334). Se ha incluido la frase R43 porque, en general, las sustancias que son sensibilizantes por la piel también pueden producir asma por inhalación aunque no se las haya etiquetado con la frase R42.

### Determinación de la puntuación de probabilidad

Para estimar la exposición de los trabajadores se considera la posibilidad de que las nanopartículas pasen al ambiente, lo que aumenta principalmente la probabilidad de inhalación, pero también la de contacto con la piel.

Al igual que en el caso de la severidad, la máxima puntuación es 100 y se calcula sumando la puntuación de cada uno de los factores que se detallan a continuación:

- Cantidad estimada de nanomaterial por tarea (25)
- Pulverulencia /capacidad de formar nieblas (30)
- Número de trabajadores con exposición similar (15)
- Frecuencia de la operación (15)
- Duración de la operación (15)

Un dato desconocido supondría el 75% del máximo de la categoría (que aparece entre paréntesis en la lista).

■ Tabla 4 ■ Frases H de toxicidad dérmica [4]

H310	H317	H370
H311	H318	H372
H312	H319	H373
H314	H334	

Al igual que en el cálculo de la severidad, cada uno de los factores obtiene un porcentaje de la puntuación: alto, medio, bajo o desconocido. La tabla 5 resume las puntuaciones propuestas por Paik *et al.*, [3] [6]

La pulverulencia (o la capacidad de formar nieblas) es un parámetro para el que puede ser complicado decidir la categoría. Puede obtenerse información de este factor mediante la medición ambiental con contadores de nanopartículas, el conocimiento del proceso u observaciones como la contaminación de las superficies de trabajo.

Además, si dicho parámetro es considerado nulo, automáticamente se considera el riesgo "extremadamente improbable", porque es evidente que si el material no pasa al ambiente, el resto de los factores considerados no tienen importancia.

### CONCLUSIONES

Esta metodología simplificada es una herramienta útil a la hora de evaluar los riesgos por exposición a nanomateriales, dadas las dificultades anteriormente mencionadas para realizar una evaluación cuantitativa del riesgo.

Es importante resaltar que la herramienta fue creada para evaluar situaciones de producción a pequeña escala o incluso laboratorios de I+D, por lo que sería necesario modificarla, principalmen-

te en lo relativo al cálculo de las puntuaciones de probabilidad, para procesos industriales, y utilizarla en cada fase de producción en la que pudiera haber exposición.

Este tipo de métodos simplificados son de aproximación por lo que las puntuaciones que se obtienen tienen un carácter orientativo y en ellos la experiencia del evaluador juega un papel fundamental [14]. El peso que se da a cada parámetro ha sido el considerado como el más adecuado por los autores [3] [5], pero sería posible modificarlos para adaptar la herramienta a situaciones diferentes. Por ejemplo: es posible complementar la herramienta con mediciones en campo y dar la puntuación de pulverulencia en función de dichas mediciones.

Por otro lado, los conocimientos sobre nanopartículas, datos de exposiciones, efectos sobre la salud, etc.,

■ **Tabla 5** ■ **Cálculo de la puntuación de probabilidad**

	BAJO	MEDIO	DESCONOCIDO	ALTO
Cantidad estimada del nanomaterial durante la tarea	6,25 menor de 10 mg	12,5 entre 11 y 100 mg	18,75	25 mayor de 100 mg
Pulverulencia / capacidad de formar nieblas	7,5	15	22,5	30
Número de trabajadores con exposición similar <sup>(1)</sup>	5 6-10	10 11-15	11,25	15 >15
Frecuencia de las operaciones <sup>(2)</sup>	5 mensual	10 semanal	11,25	15 diario
Duración de la operación <sup>(3)</sup>	5 30-60 min	10 1-4 horas	11,25	15 > 4 horas

(1) Para menos de 5 trabajadores la puntuación es cero

(2) Para una frecuencia menor que mensual la puntuación es cero

(3) Para una duración inferior a 30 minutos la puntuación es cero

van aumentando, lo que probablemente permitirá refinar la herramienta. Por ejemplo: la información que vaya apareciendo de estudios toxicológicos o relativas a efectos sobre la salud podría añadir nuevas categorías o cambiar la ponderación de puntuaciones entre las ya existentes.

En cualquier caso, independientemente de sus limitaciones, la metodología permite realizar una evaluación cualitativa del riesgo de exposición a nanopartículas y tomar decisiones sobre las medidas preventivas necesarias para el control del riesgo, en ausencia de legislación específica o valores de referencia ambientales aplicables. ●

## ■ Bibliografía ■

- [1] Norma UNE-EN 481:1995. Atmósferas en el lugar de trabajo. Definición de las fracciones por tamaño de partícula para la medición de aerosoles.
- [2] **Zalk, DM. and Nelson, DI.** (2008) "History and Evolution of Control Banding: A Review", *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 5 (5): 330-346
- [3] **Paik, SY., Zalk, DM., Swuste, P.** (2008). "Application of a pilot control banding tool for risk assessment and control of nanoparticle exposures". *Ann Occup Hyg* 52 (6) : 419-428.
- [4] Health and Safety Executive (HSE). (2003) COSHH Essentials. London: HSE 2003.  
<http://www.coshh-essentials.org.uk>
- [5] **Zalk, DM., Paik, SY., Swuste, P.** (2009). "Evaluating the Control Banding Nanotool: a qualitative risk assessment method for controlling nanoparticle exposures"
- [6] **Ostiguy, C., Roberge, B., Ménard, L., Endo, C.A.** (2009) "Best Practices Guide to Synthetic Nanoparticle Risk Management", Studies and Research Projects / Report R-599, IRSST Montréal.
- [7] International Standards Organization (ISO). <http://www.iso.org/iso/home.html>
- [8] **Gálvez, V. y Tanarro, C.** (2010) "Toxicología de las Nanopartículas", *Seguridad y Salud en el Trabajo*, 56: 6-12.
- [9] **Oberdörster, G., Oberdörster, E.** (2005) "Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles", *Environmental Health Perspectives*, Volume 113, Number 7, July 2005
- [10] **Kreyling et al.** (2006): "Health Implications of Nanoparticles". *Journal of Nanoparticle Research*. 8: 543-562
- [11] Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo.
- [12] Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit (BGIA). Databases on hazardous substances. GESTIS - International limit values for chemical agents. [http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit\\_values/index.jsp](http://www.dguv.de/bgia/en/gestis/limit_values/index.jsp)
- [13] Real Decreto 363/1995, de 10 de marzo, y modificaciones posteriores, sobre "Notificación de sustancias nuevas y clasificación, envasado y etiquetado de sustancias peligrosas".
- [14] **Sousa, E., Tanarro, C., Bernaola, M., Tejedor, JN.** (2008) "Aplicación de métodos simplificados de evaluación del riesgo químico con efectos para la salud", *Seguridad y Salud en el Trabajo*, 50: 27-39.