

## Artículo especial

## Riesgos para la salud y recomendaciones en el manejo de nanopartículas en entornos laborales

### Health risks and recommendations on handling nanoparticles at workplaces

Álvaro Veiga-Álvarez<sup>1</sup>, Daniel Sánchez-de-Alcázar<sup>1</sup>, María Martínez-Negro<sup>2</sup>, Ana Barbu<sup>1</sup>, Juan B. González-Díaz<sup>3</sup>, Jerónimo Maqueda-Blasco<sup>4</sup>

1. Colaborador Medicina y Seguridad del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

2. Departamento de Químico-Física. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

3. Cooperative Research Center nanoGUNE. San Sebastián. España.

4. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Recibido: 18-06-15

Aceptado: 23-06-15

#### Correspondencia

Jerónimo Maqueda Blasco

Escuela Nacional de Medicina del Trabajo

Avda. Monforte de Lemos, 5

29029 - Madrid. España.

jmaqueda@isciii.es

## Resumen

El incremento de la producción de nanomateriales en estos últimos años ha originado la aparición de patologías, frecuentemente pulmonares, asociadas a la exposición a nanopartículas (NPs), ya sean liberadas de forma natural o en procesos industriales. Estas pueden penetrar sobre todo por el sistema respiratorio y depositarse en los alvéolos, difundiéndose a través del sistema circulatorio hasta alcanzar diversos órganos, induciendo enfermedades. El principal mecanismo involucrado en la aparición de patología está relacionado con la producción de radicales libres e interferencia de las NPs con el metabolismo celular. Es necesario desarrollar mayor número de estudios orientados a determinar posibles efectos nocivos sobre la salud y herramientas que permitan establecer valores límites fiables, tanto para las exposiciones laborales como para la población general. Actualmente se utilizan modelos simplificados de evaluación cualitativa para evaluación de riesgos, tanto inespecíficos para nanomateriales (*ConsExpo*) como específicos (herramientas de control *banding*). Las recomendaciones y medidas preventivas establecidas para la manipulación y gestión de residuos de sustancias químicas, humos y aerosoles, se presentan útiles en el manejo de nanopartículas.

*Med Segur Trab (Internet) 2015; 61 (239) 143-161*

**Palabras clave:** *Nanopartículas, nanomateriales, partículas ultrafinas, salud, riesgos, laboral, ocupacional, prevención, toxicología, contaminación, ambiental*

## Abstract

The increasing production of nanomaterials in recent years has led to the appearance of pathologies, often lung diseases, associated with the exposure to nanoparticles (NPs), released naturally or during industrial processes. These ones can penetrate the respiratory system and deposit in the alveoli. Thus they

spread through the circulatory system and reach various organs, inducing diseases. The main mechanism involved in the pathology appearance is related to the production of free radicals and interference of NPs with cell metabolism. It is necessary to develop more studies aimed to determine possible adverse health effects as well as tools for establishing reliable limit's values for both occupational and general population exposure. Currently, simplified models of qualitative risk evaluation are used, both non-specific for nanomaterials (*ConsExpo*) as well as specific (control *banding* tools). The recommendations and preventive measures established for handling and managing chemical waste, fumes, aerosols and sprays, appear to be helpful in handling nanoparticles.

*Med Segur Trab (Internet) 2015; 61 (239) 143-161*

**Keywords:** *Nanoparticles, nanomaterials, ultrafine particles, health, risks, labor, labour, work, occupational, prevention, toxicology, pollution, environmental.*

## INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es un campo emergente dedicado al diseño, caracterización, producción y aplicación de estructuras, dispositivos y sistemas para controlar la forma y el tamaño a escala nanométrica ( $1\text{nm}=10^{-9}\text{m}$ )<sup>1</sup>. Así, la *European Chemicals Agency (ECHA)* define los nanomateriales como aquellos materiales tanto de origen natural como de fabricación industrial, formados por partículas, nanopartículas (NPs), individuales o formando agregados o aglomerados, las cuales presentan una o más dimensiones espaciales en una escala comprendida entre 1 a 100 nm, en la que al menos en una de sus dimensiones, el 50% o más de las partículas se encuentran dentro de este intervalo<sup>2</sup>.

Las NPs tienen diferentes propiedades eléctricas, ópticas y magnéticas respecto al material macroscópico debido a que la mayor parte de los átomos se encuentran en su superficie. Conforme vamos disminuyendo el tamaño, este cambio de propiedades será más acusado.

Estas propiedades se observan de diferentes maneras en los nanomateriales. En las NPs semiconductoras una característica destacable es la fotoluminiscencia, es decir, absorbe la luz y después la emite en una longitud de onda diferente, siempre que se las irradie con luz ultravioleta. Las NPs metálicas al contener electrones libres confinados en un espacio muy pequeño, interactúan específicamente con la luz. Un ejemplo de esto son las NPs de oro, las cuales dependiendo del tamaño, presentan un rango de colores que va desde el morado al rojo<sup>3</sup>.

Por tanto, el principal interés que presentan los nanomateriales estriba en que por la mayor superficie de contacto que presentan para interactuar con otros materiales en relación a su peso, adquieren características especiales, como por ejemplo, respecto a sus propiedades de conductividad térmica y eléctrica, refracción, emisión luminosa, elasticidad, aislamiento, adhesividad, dureza, etc.<sup>4</sup>.

Las NPs de oro ya fueron utilizadas por los antiguos egipcios para preservar la salud y mantener la juventud. En China, se utilizaron también con fines terapéuticos algunas NPs y como colorantes orgánicos de las cerámicas. Los romanos también aprovechaban las cualidades de refracción y emisión luminosa de NPs de algunos metales, como los utilizados en la «*Copa de Licurgo*» (siglo IV dC. Museo Británico de Londres) en la que el vidrio contiene NPs de oro y plata de 50-70 nm que son capaces de producir un cambio del color de la copa, de amarillo-verde a rojo intenso según la interacción que se produzca con la luz. Más recientemente se han descubierto NPs de oro en las vidrieras del arte gótico, que al igual que la copa de licurgo, origina un cambio de color por efecto de la interacción de la luz de una determinada longitud de onda con las NPs produciendo la vibración conjunta de los electrones, fenómeno conocido en física como plasmón superficial<sup>5</sup>.

Aunque es difícil establecer el momento en el que se produce la revolución nanotecnológica, podríamos decir que es a partir de mediados del siglo XX con la síntesis de cristales semiconductores realizada por *La Mer y Dinigar* (1950) y con el célebre físico *Richard Feynman*, al introducir la posibilidad de manipular y controlar a nivel individual átomos y moléculas en su insigne discurso «*There's Plenty on the Room at the Bottom*» (Hay mucho espacio en el fondo) pronunciado en el Instituto de Física de California en 1959, y conocido desde entonces como el padre de la nanotecnología<sup>6</sup>.

Desde el vaticino de *Feynman*, el uso y aplicación de las NPs no ha dejado de crecer en diferentes campos de la ciencia y la tecnología. Sirva como ejemplo de este enorme interés y crecimiento producido en tan poco tiempo, que en Marzo de 2011 se contabilizó un total de 1.317 productos o líneas de productos, lo que supuso casi un incremento del 621% respecto a los productos existentes en Marzo de 2006, año en el que se comercializó el primer producto, y en 2013 el consumo de productos nanotecnológicos fue de 1.628, con un crecimiento del 123%<sup>6,7</sup>.

Actualmente la nanotecnología es un campo de investigación en auge y cada vez con más transcendencia en la fabricación de nuevos materiales en la industria farmacéutica, cosmética, alimentaria, química, electrónica y médica, fundamentalmente, por lo que es difícil que durante el transcurso de un día, cualquiera de nosotros no hayamos tenido contacto con uno o varios de estos nanomateriales. Este desarrollo exponencial de la nanotecnología y sus aplicaciones, exige un esfuerzo por evaluar los posibles efectos negativos que puedan tener sobre la salud humana y el potencial impacto que puedan ejercer sobre el medio ambiente para poder establecer medidas preventivas y de control sanitario sobre los distintos eslabones de su ciclo de vida, ya que ciertas patologías asociadas al contacto con NPs, bien podrían ser eliminadas o mitigadas con un adecuado manejo y control de los niveles de exposición y otras medidas preventivas.

Es obvio que la estrecha convivencia que hemos mantenido durante los últimos años con la nanotecnología, ha sido la base de los innumerables beneficios que actualmente disfrutamos en nuestra sociedad y del enorme impulso que los avances científicos y tecnológicos han experimentado en la actualidad, y sobre todo, abre nuevas expectativas casi inimaginables en muchos campos de la medicina y de la farmacia, que indudablemente repercutirán en una mejora de la salud y de la calidad de vida en un corto espacio de tiempo. Pero no debemos olvidar que el gran desconocimiento que aún tenemos respecto a muchos de sus mecanismos de acción nos debe mantener expectantes y hacer primar la máxima del principio de precaución frente a la exposición.

El presente trabajo pretende recoger información actualizada acerca de los posibles efectos nocivos sobre la salud que puedan estar relacionados con la exposición a nanomateriales, así como las principales medidas que se deberían adoptar para la prevención de la exposición individual, en trabajadores que manipulan estos elementos en su actividad laboral y para evitar contaminaciones ambientales<sup>8</sup>.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realiza una revisión de la literatura científica que aborde los efectos dañinos sobre la salud y medidas preventivas sobre el manejo de nanopartículas a partir de los resultados de una búsqueda bibliográfica realizada en Medline-PubMed, IBECs, LILACS y Google Académico. Dado que el número de artículos que abordan temas relacionados con los efectos de la salud relacionados con la nanotecnología se han multiplicado ostensiblemente a partir del año 2000 (sirva de ejemplo que en este año se publicaron menos de 50 artículos y en 2010 más de 500, según datos del International Council on Nanotechnology (ICON) de la Universidad de Rice de EEUU<sup>9</sup>), el periodo de recogida de información se ha restringido a los últimos años (2011-2015) y posteriormente fueron seleccionados aquellos que parecían más idóneos para la finalidad del estudio, de la que se extrajeron los principales resultados y conclusiones. Se completa la información con guías y notas técnicas elaboradas por organismos, instituciones y agencias nacionales e internacionales, así como la normativa europea y en particular, la legislación española relacionada con la utilización de productos químicos y nanopartículas.

## CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE LOS NANOMATERIALES

### 1. Clasificación

Aunque podemos encontrar múltiples clasificaciones atendiendo a su forma, características químicas, físicas, etc., vamos a centrarnos en aquella que ordena a los nanomateriales en función de la estructura en la que el material se encuentra nanodimensionado.

- Materiales que tienen sus tres dimensiones a escala nanométrica. Este es el caso de los fullerenos, estructuras formadas por átomos de carbono dispuestos en

forma de pentágonos y hexágonos. Se usan como lubricantes, catalizadores, semiconductores y combinados con nanotubos de carbono en nanofarmacología para «*targeting*» farmacológico. Gracias a su estructura puede fijar antibióticos de manera específica capaces de atacar bacterias resistentes.

- Materiales que presentan dos dimensiones a escala nanométrica. Cuyo ejemplo más destacado son los nanotubos de carbono. Se definen como un tubo cuya pared es una malla de agujeros hexagonales. Consisten en una o más capas enrolladas sobre sí mismas y de manera concéntrica. Cada capa está formada por grafito (hexágonos de carbono).
- Materiales que presentan sólo una dimensión a escala nanométrica. Suelen ser superficies en los que solamente el grosor de la película se encuentra a nivel nanométrico, como el grafeno, los átomos de carbono se unen en láminas planas de un átomo de espesor.

De esta forma, tendríamos como principales exponentes de cada una de estas estructuras:

- **Nanopartícula:** nano-objeto con las tres dimensiones en la escala nano.
- **Nanodiscos:** nano-objeto con una dimensión en escala nano y otras dos significativamente más largas.
- **Nanofibra:** nano-objeto con dos dimensiones en escala nano y la otra significativamente más larga.
- **Nanotubo:** nanofibra hueca.
- **Nanocable:** nanofibra conductora o semiconductor de la corriente.
- **Nanovarilla:** nanofibra sólida y recta.

En la actualidad podemos encontrar más de 1.600 productos catalogados como nanomateriales en el mercado. Pretender presentar las características y aplicaciones de cada uno de ellos en este trabajo sería de un trabajo incalculable además de un ejercicio ineficiente, por lo que vamos a centrarnos en los 13 que describe la *Organization for Economic Co-operation and Development (OECD)* como más representativos:

1. Fullerenos (C60).
2. Nanotubos de carbono
3. Nanopartículas de plata.
4. Nanopartículas de hierro.
5. Carbón negro.
6. Dióxido de titanio.
7. Óxido de aluminio.
8. Óxido de cerio.
9. Óxido de cinc.
10. Dióxido de Silicio.
11. Poliestireno.
12. Dendrímeros.
13. Nano-arcillas

## 2. Vías de penetración en el organismo

Las vías de entrada de NPs en el organismo no difieren de las puertas de entrada conocidas para otros materiales, y de forma sintética podemos resumirlas en vía de entrada respiratoria, digestiva y dérmica. Al igual que ocurre con las partículas en suspensión, la vía de entrada respiratoria se comporta como la principal vía de acceso de las NPs al organismo, pero con la particularidad de que su capacidad de absorción y distribución por todo el organismo se ve favorecida por su pequeño tamaño. Se ha comprobado que esta distribución generalizada se encuentra directamente relacionada

con el menor tamaño de la partícula, lo que además de las patologías respiratorias que puedan ocasionar por acción *in situ*, podríamos añadir posibles trastornos producidos en distintos órganos alejados de la puerta de entrada<sup>8,10</sup>.

Las vías de entrada digestiva y dérmica revisten menor importancia, aunque se encuentran presentes. En cuanto a la vía de entrada digestiva, no se han encontrado descritos muchos efectos nocivos relacionados con la ingesta de NPs y se encuentra principalmente asociada a malas prácticas higiénicas de ingesta durante su manipulación o por deglución de las NPs depositadas o adheridas en las vías respiratorias<sup>10</sup>.

Por vía dérmica existen menos posibilidades de entrada en el organismo porque la piel intacta constituye un eficaz mecanismo de defensa frente a agentes externos, pero cuando existe alguna solución de continuidad con pérdida de la cutícula externa protectora, las NPs, al igual que otros agentes físicos, químicos o biológicos, pueden penetrar y distribuirse por el organismo. Algunos estudios han descrito un efecto transportador de partículas ultrafinas (PUFs, de tamaño  $<0,1 \mu\text{m}$ ), hacia el interior del organismo a través de los folículos pilosos, y en consecuencia, podríamos suponer que de igual forma, las NPs al ser más pequeñas, podrían disfrutar de la misma o mayor facilidad de transporte que las PUFs, a través de los folículos pilosos<sup>10</sup>.

Aunque como decimos, no es la vía más frecuente de penetración de NPs en el organismo, también se han descrito algunos casos de absorción dérmica de NPs de plata a raíz de tratamientos médicos con apósitos que contenían compuestos de NPs. *Trop & col.* describieron en 2006 el caso de un joven con quemaduras en el 30% del cuerpo que tras un semana de tratamiento local con vendajes impregnados con partículas de plata, habitualmente utilizados para prevención de infecciones en quemados, presentó síntomas de hepatotoxicidad y coloración grisácea en la cara, encontrándose niveles de plata en orina y plasma elevados, que se normalizaron tras el cese de la exposición. También *Toyama T & col.*, en 2008 describieron un caso de eritema multiforme, producido como respuesta alérgica tipo dermatitis de contacto en una persona con exposición laboral a dendrímeros en un laboratorio de investigación, cuya sintomatología desaparece en periodos de baja y reaparece tras la reincorporación al puesto de trabajo.

### 3. Características de las NPs relacionadas con los efectos adversos sobre la salud

#### 3.1. Propiedades de las NPs

Se ha comprobado que tras penetrar las NPs en el organismo, su pequeñísimo tamaño les confiere una enorme capacidad de distribución hasta alcanzar órganos muy distantes de la vía de entrada. Recientemente, algunos estudios describen que mientras la toxicidad de los materiales convencionales depende tan solo de su composición, la capacidad nociva o tóxica de alguno de estos componentes no sólo está relacionada con el tamaño, sino también con la forma, composición química, estructura cristalina, carga superficial, disolvente, recubrimientos superficiales, concentración y sistema de agregación, entre otros. Así, por ejemplo, se ha visto que la exposición al rutilo ( $\text{TiO}_2$ ) conduce a daño del ADN, lipoxidación lipídica y formación de micro-núcleos, mientras que para la anatasa, otra forma mineral del  $\text{TiO}_2$  con una estructura cristalina distinta al rutilo, a pesar de tener el mismo tamaño y composición química no existe citotoxicidad comprobada<sup>1,10</sup>.

#### 3.2. Mecanismo de acción de las NPs en el organismo

No se conocen en su totalidad los posibles mecanismos de acción inducidos por las NPs en el organismo. La nanotoxicología actual se centra en esclarecer posibles efectos nocivos de las NPs y sus mecanismos patogénicos a través de estudios *in vitro*, estudios de toxicodinámica y estudios *in vivo*, pero no es fácil reproducir las condiciones naturales en un laboratorio ni a nivel experimental. Se han descrito efectos tóxicos, teratógenos, cancerígenos en modelos animales relacionados con las NPs, pero las cantidades de

exposición empleadas en los ensayos de toxicidad pueden exceder con mucho las de exposición a nivel natural<sup>11</sup>.

Dentro del desconocimiento existente a nivel de cada una de las NPs que se conocen, se sabe que con carácter general, las NPs presentan un alto nivel de interacción a nivel celular debido a su capacidad de adsorber macromoléculas en su superficie, afectando a los mecanismos de regulación celular y por tanto provocando efectos adversos directos, entre los que podemos describir inflamación de tejidos, fibrosis reactiva, daño del ADN celular y cáncer. Muchos de estos efectos, relacionados con la capacidad que presentan las NPs de inducir mecanismos de apoptosis, disfunción mitocondrial y estrés oxidativo.

El principal mecanismo subyacente al desarrollo de patologías relacionadas con la exposición a las NPs es el estrés oxidativo, dando lugar a la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) que promueven procesos inflamatorios, daño tanto del ADN como a nivel de membranas, desnaturalización de proteínas, alteración del tráfico vesicular y daño mitocondrial, generando en última instancia la muerte celular<sup>6</sup>.

### 3.3. Efectos nocivos sobre la salud de las NPs

Aunque se ha comprobado que algunas partículas son inocuas en las dosis a las que pueden estar expuestas los humanos, como por ejemplo, el dióxido de titanio (TiO<sub>2</sub>) cuando este se presenta en forma de *anatasa*, como ya se comentó anteriormente, otras partículas como el mismo compuesto de dióxido de titanio en forma de *rutilo* han demostrado un elevado poder de inducir inflamación en los tejidos, o como también ocurre con las NPs de sílice y con el amianto, de las que es bien conocida su capacidad de provocar enfermedades como la fibrosis o el cáncer. Algunas NPs como el dióxido de Silicio (SiO<sub>2</sub>) se han asociado a problemas como la trombosis, isquemia o la arritmia cardíaca, así como a problemas pulmonares y cáncer de pulmón. Los nanotubos de carbono igual que las NPs de metales tienen tendencia a acumularse en hígado y bazo, órganos muy sensibles al estrés oxidativo, lo que puede traducirse en lesiones inflamatorias y alteraciones de la actividad hepática. El negro de carbón, se encuentra asociado frecuentemente a fibrosis pulmonar y las partículas ultrafinas (PUFs) se relacionan con problemas de tipo coronario e infarto de miocardio<sup>12</sup>.

El conocimiento actual sobre el efecto toxicológico de muchas de las NPs es insuficiente, aunque podemos suponer que muchos de sus efectos puedan ser similares a los producidos por PUFs, debido a que puedan presentar un patrón de absorción y dispersión por el organismo similar al de estas, por lo que cabría establecer medidas preventivas individuales, colectivas y de gestión de residuos durante la manipulación de NPs similares a las establecidas para las PUFs, al objeto de minimizar posibles daños sobre la salud humana y sobre el deterioro ambiental.

Por citar datos de un estudio revisión publicado en 2013, que recopila la literatura científica sobre daños en la salud bajo exposición laboral a NPs, publicada durante el periodo 2009-2013 en las principales bases de datos bibliográficas biomédicas (*MedLine-Pubmed*, *OHS Update*, *CISDOC*, *LILACS*, *IBECs* y *SciELO*)<sup>13</sup>.

Entre los principales hallazgos de este estudio, en 2009, *Song Y.* y colaboradores describieron, lo que se considera el primer brote de patología laboral relacionado con NPs, que aparece en 7 mujeres que trabajaban en una fábrica de pinturas en China. Las mujeres se encontraban confinadas en un espacio de 70 m<sup>2</sup> sin ventilación y con un único extractor que no funcionaba desde hacía meses. Su trabajo consistía en preparar una pasta de polvo de marfil blanco mezclado con un éster poliacrílico mediante calentamiento. Las trabajadoras presentaron un cuadro de erupción cutánea pruriginosa en su cara, manos y antebrazos. Al cabo de unos meses comenzaron a presentar un cuadro de patología respiratoria caracterizado por disnea con un gran derrame pleural. Se comprobó que el preparado de pasta de marfil contenía, además del éster poliacrílico, NPs de sílice y nanosilicatos, compuestos que eran responsables de la toxicidad dérmica que presentaron las mujeres. El mecanismo por el que se producía el cuadro era que cuando las partículas

eran inhaladas, penetraban hasta los alvéolos donde eran fagocitadas por los macrófagos, transportadas hasta el tejido pulmonar intersticial llegando a pleura y posteriormente distribuidas por vía sanguínea hacia diferentes órganos. En todas ellas se encontró un tejido de inflamación inespecífica con material proteináceo que evolucionó a fibrosis pulmonar y granulomas pleurales de cuerpo extraño. Se encontró también derrame pericárdico, adenopatías linfáticas y trombocitopenia además de daños renales y hepáticos, lo que demostraba la diseminación que habían alcanzado las NPs a partir de los alveolos, lo que además se comprobó mediante microscopía electrónica de transmisión, que detectó agregados de NPs de sílice y/o nanosilicatos de 30 nm de diámetro en el exudado pleural y en el citoplasma de células mesoteliales extraídas del líquido del derrame, en las propias células epiteliales del tejido pulmonar y de las células sanguíneas del intersticio pulmonar. Todas ellas se asemejaban a células apoptóticas con la cromatina condensada y marginalizada en forma de media luna. Dos de trabajadores fallecieron al cabo de año y medio<sup>13-16</sup>.

La exposición ocupacional a dióxido de titanio también se ha relacionado con patología pulmonar. *Cheng TH.* describe el caso de un hombre de 58 años que desempeñó actividades de aerosolización en una fábrica de pintura manipulando polvos de poliéster de titanio. Al cabo de 3 meses desarrollando esta actividad, ingresó en el hospital con un cuadro de fiebre, ictericia conjuntival y bronquiolitis obliterante que precisó ventilación artificial, que terminó con el fallecimiento del paciente. La radiografía de tórax y el TAC mostraron consolidación bilateral del espacio aéreo y patrón en «vidrio esmerilado». La visualización de tejidos mediante microscopía electrónica de transmisión, identificó partículas de dióxido de titanio y de sílice de 100-300 nm presentes en las muestras pulmonares. La etiología del cuadro se atribuyó a la presencia de partículas de dióxido de titanio, aunque se descartó que pudiera haber relación con las partículas de dióxido de sílice por falta de concordancia con los hallazgos anatomopatológicos mostrados en la biopsia de tejido pulmonar<sup>13,17</sup>.

También se han realizado estudios en personas que habían participado en labores de rescate en el atentado de la Torres Gemelas de Nueva York, el 11 de septiembre de 2001 y que habían estado expuestos a una densa nube de humo cargada de contaminantes. Muchos de ellos desarrollaron posteriormente algún tipo de patología respiratoria, caracterizada por sinusitis, tos persistente, sibilancias, laringitis y asma inducida por irritantes. Se encontraron también algunos casos de enfermedad intersticial pulmonar, incluyendo neumonía eosinofílica aguda, neumonitis granulomatosa, sarcoidosis y bronquiolitis obliterante. Un estudio realizados por *Maoxin Wu y Ronald E. Gordon* dentro de un programa de control sobre personas que habían participado en estas labores de rescate y que sufrían una insuficiencia respiratoria severa, y a los que se les realizó una biopsia pulmonar por videotoracoscopia, se encontró depósitos de nanotubos de carbono en tejido pulmonar (NTC)<sup>13,18</sup>.

Estudios realizados en Suecia en trabajadores que asfaltaban carreteras, muestran una menor capacidad de la función pulmonar en comparación con el grupo control de trabajadores de la construcción, presentando valores de FEV1 y FEF50 disminuidos. Durante la temporada de asfaltado se encontró un incremento estadísticamente significativo de los marcadores de la inflamación como la interleukina-6. También se encontraron niveles ambientales elevados de partículas ultrafinas (PUFs), sobre todo en las zonas de asfaltado, mientras que en las plantas de producción las partículas eran de mayor tamaño (180 nm), posiblemente porque en la zona de asfaltado se alcanzaban temperaturas más elevadas llegando hasta 160 °C<sup>13,21</sup>.

*James I. Phillips & col.* describieron el caso de un trabajador que operaba en un proceso de niquelado por arco metálico expuesto a NPs de níquel y que falleció a consecuencia de un *Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto (SDRA)*. El examen de las muestras de tejido pulmonar y otros órganos realizado mediante microscopio electrónico de transmisión (TEM) identificó partículas de níquel de menos de 25 nm de diámetro en macrófagos pulmonares y necrosis tubular del riñón con presencia de níquel en orina en una elevada concentración (780 mg/l)<sup>13,19</sup>.



También se han encontrado niveles entre 60 y 200 veces más elevados de NPs de níquel en trabajadores de refinerías de este metal que en los soldadores que trabajaban con soldadura de arco en los astilleros y utilizaban equipos protectores adecuados<sup>19</sup>, lo que demuestra la efectividad de las medidas de protección individual en este colectivo de trabajadores. Otro ejemplo de esta efectividad de las medidas de protección lo encontramos en los estudios realizados por *Frank E. Pfeifferkorn & col.* en 2010, midiendo emisiones de NPs y PUFs desprendidas en los procesos de soldadura de fricción de aleaciones de aluminio. Los datos de medición experimental en laboratorio del promedio diario de concentraciones de metales que emitían este tipo de soldaduras eran de 2.0 µg m<sup>-3</sup> (Zn), 1.4 µg m<sup>-3</sup> (Al), y 0.24 µg m<sup>-3</sup> (Fe), pero en las instalaciones donde trabajaban los soldadores, que se encontraban dotadas de tubos de aspiración de humo, la concentración total media de NPs ambientales era prácticamente nula e igual a la basal cuando se media en ausencia de contaminación.

Estudios más recientes realizados por *Senapati et al.* en 2015, muestran que determinadas nanopartículas de Óxido de Zinc (ZnO), actualmente utilizadas en cosméticos, pinturas, biosensores, fármacos, envases de alimentos y como agentes anticancerosos, inducen estrés oxidativo en monocitos humanos (THP-1), lo que lleva a una mayor respuesta inflamatoria a través de la activación de NF-κB y MAPK mediante vías de señalización redox-sensibles. Encontraron un aumento significativo (p <0,01) en las citoquinas pro-inflamatorias (TNF-α e IL-1β) y especies reactivas de oxígeno (ROS), correlacionándose las concentraciones crecientes de exposición con la disminución de los niveles de glutatión (GSH) en comparación con el grupo control<sup>21</sup>.

A pesar de la abundante literatura científica existente al respecto, no existe un conocimiento profundo ni evidencia suficiente sobre la mayoría de los posibles efectos que las NPs puedan tener sobre la salud y el medio ambiente, por lo que aún es necesario profundizar en el conocimiento tanto de los compuestos como potenciales agente nocivos como sobre sus posibles efectos sobre la salud, tanto por la exposición a NPs a corto como a largo plazo. En la **tabla I** se presentan algunos de las NPs que por sus aplicaciones más comunes en la industria pueden encontrarse más estudiadas en cuanto a sus posibles efectos adversos sobre la salud y en la **tabla II** se presentan algunos de sus principales efectos conocidos.

**Tabla I. Principales NPs, aplicaciones y efectos nocivos sobre la salud**

NPs	Aplicaciones	Toxicidad
<b>Dióxido de silicio (SiO<sub>2</sub>)</b>	Electrónica, telecomunicaciones e industria aeroespacial	- Alteraciones cardiovasculares y pulmonares - Cáncer de pulmón
<b>Nanotubos de carbono</b>	Electrónica, instrumentación científica, fotónica, biotecnológica, energética y mecánica	- Acumulación en hígado, pulmones y bazo - Inflamación pulmonar - Fibrosis pulmonar y granulomas
<b>Rutilo (TiO<sub>2</sub>)</b>	Filtros solares, industria cosmética, tratamiento de aguas y electrónica	- Estrés oxidativo - Carcinógeno
<b>Negro de carbón</b>	Refuerzo de neumáticos, pinturas y plásticos	- Fibrosis pulmonar
<b>NPs Metales</b>	Industria cosmética, electrónica, médica y textil	- Estrés oxidativo - Hemólisis y trombosis - Acumulación en bazo, hígado y riñón
<b>Otras NPs</b>	Catalizadores, revestimientos, biomedicina, placas solares	- Estrés oxidativo

**Tabla II. principales efectos sobre la salud más frecuentemente asociados a la exposición de partículas ultrafinas (PUFs) y NPs<sup>26</sup>**

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 medicamentos	Reducción de la función pulmonar en adultos
Aumento de ingresos hospitalarios	Reducción de la esperanza de vida
Alimento de la mortalidad	-

### 3.4. Determinación de valores límite

El Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional (*National Institute for Occupational Safety and Health -NIOSH*) del *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* de EEUU, propuso unos valores de exposición límite para el dióxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ) en función del diámetro de las partículas. Un límite de  $2,4 \text{ mg/cm}^3$  para un diámetro de mayor de  $0,1 \mu\text{m}$  o de  $0,3 \text{ mg/cm}^3$  para diámetros menores de  $0,1 \mu\text{m}$ . En el caso de metales, óxidos de metales y otros nanomateriales biodispersantes se establece un límite de  $20.000 \text{ partículas/cm}^3$  cuando la densidad es superior a  $6.000 \text{ kg/m}^3$  de aquellas partículas cuyos tamaños se encuentran entre  $1-100 \text{ nm}$ , para nanomateriales biodispersantes cuyo valor de densidad es menor de  $6.000 \text{ kg/m}^3$  establecen un valor de  $40.000 \text{ partículas/cm}^3$  en el mismo rango de tamaño. En el caso de nanotubos de carbono se estableció un valor límite de  $10.000 \text{ fibras/m}^3$  basándose para establecer este valor en la toxicidad de las fibras de amianto, aunque también hay rangos de valor indicados en masa como se refleja en la [tabla III<sup>24,29</sup>](#).

**Tabla III. Valores límite de NPs más frecuentes**

NPs	Valores límite
<b>Dióxido de silicio (<math>\text{SiO}_2</math>)</b>	-
<b>Nanotubos de carbono</b>	$10000 \text{ fibras/m}^3$ ELO: $1-50 \mu\text{g/m}^3$ ELR: $1 \mu\text{g/m}^3$
<b>Rutilo (<math>\text{TiO}_2</math>)</b>	ELO: $\phi > 0,1 \mu\text{m}$ : $2,4 \text{ mg/m}^3$ ELO: $\phi < 0,1 \mu\text{m}$ : $0,3 \text{ mg/m}^3$
<b>Negro de carbón</b>	ELO $2,5-5 \text{ mg/m}^3$
<b>Otras NPs</b>	$\rho < 6000 \text{ kg/m}^3$ : $40000 \text{ partículas/cm}^3$
<b>NPs Metales</b>	$\rho > 6000 \text{ kg/m}^3$ : $20000 \text{ partículas/cm}^3$

**ELO:** Exposición Límite Ocupacional

**ELR:** Exposición Límite Recomendada

$\rho$ : densidad ( $\text{kg/m}^3$ )

$\phi$ : diámetro ( $\mu\text{m}$ )

Algunos autores proponen, en caso de establecer límites para las partículas a escala micrométrica, tomar un 20% de éste como límite de referencia para las NPs. Para el dióxido de titanio, tomar como límite de referencia el valor de  $0,1 \text{ mg/m}^3$  que propone NIOSH, y para NPs de formas aproximadamente esféricas, considerar como referencia un límite entre  $20.000$  y  $40.000 \text{ (partículas/cm}^3)$ , según si la densidad es mayor o menor a  $6 \text{ g/cm}^3$ , respectivamente. Para estructuras tipo fibra, considerar como referencia un límite de  $1 \text{ (fibra/cm}^3)$ <sup>12</sup>.

## EVALUACIÓN DE RIESGOS RELACIONADOS CON LA EXPOSICIÓN A NPS

Las NPs, aunque presentan unas características singulares que los diferencian de los materiales y otros productos químicos convencionales, no dejan de ser estructuras químicas, por lo que por una parte se someten a las medidas de evaluación de riesgo comunes para todas las exposiciones a productos químicos, y por otra, debido al peligro de penetración y absorción que conlleva su pequeño tamaño, a determinadas medidas específicas encaminadas a evitar en la medida de lo posible, la inhalación de las mismas y las consecuencias para la salud que puedan derivarse de ello.

De forma tradicional, la evaluación de riesgos se basa en describir los elementos de la exposición y el peligro, por lo que los principales componentes de una evaluación de riesgos serían la identificación del peligro, evaluación de la dosis-respuesta, evaluación de la exposición y evaluación final de riesgo en todo su amplio espectro<sup>13</sup>.

Esto significa que además de los principales riesgos para la salud ya mencionados para las NPs, como pueden ser los derivados por la inhalación, absorción a través de la piel o conjuntivas o de ingestión, por el hecho de tratarse de sustancias químicas, han de considerarse también otros riesgos como pudieran ser el riesgo de incendio, de explosión o de reacciones químicas, que también pueden afectar a la salud y seguridad de los trabajadores, pero no son objeto de este estudio, por lo que nos vamos a ceñir principalmente a los aspectos relacionados con los efectos sobre la salud.

### 1. Identificación del peligro

Podemos definir el peligro como el potencial para provocar efectos nocivos y la prevención como la acción encaminada a eliminar o minimizar la probabilidad de que estos peligros se sucedan. En el caso que nos ocupa, sería la capacidad intrínseca de un agente químico para causar daño, como se define en el Real Decreto 374/2001.

La identificación del peligro es una fase esencial que se debe tener en cuenta en el tratamiento de NPs para lo que es necesario conocer el tipo de manipulación que se realiza sobre cada uno de los materiales con los que se trabaja.

Pero determinar el peligro no es siempre una tarea sencilla debido a que cada material tiene unos posibles mecanismos de toxicidad inducidos por la exposición a las partículas, y además intervienen otros factores como la dosis con la que se trabaja, la susceptibilidad y las características físico-químicas que presenta cada uno de las NPs a las que se van a encontrar expuestos los trabajadores. A la hora de evaluar el peligro, es importante que además de evaluar los posibles efectos toxicológicos, tengamos en cuenta otros posibles riesgos relacionados con algunas de las propiedades particulares de los elementos con los que estemos trabajando, ya que determinadas características especiales, como es el caso del negro de carbón, un compuesto derivado del petróleo altamente inflamable, su manipulación, transporte y almacenamiento pueden suponer un riesgo adicional de incendio o explosión<sup>10</sup>.

En la Unión Europea se ha desarrollado el Reglamento *REACH* con el fin de mejorar la protección de la salud humana y el medio ambiente contra los riesgos que pueden presentar los productos químicos, así como para fomentar métodos alternativos que permitan realizar una valoración del peligro de las sustancias y reducir el número de ensayos realizados con animales.

El Reglamento *REACH* nace con el objetivo de paliar la falta de información existente sobre los riesgos para la salud humana y el medio ambiente de las sustancias fabricadas y comercializadas en la Unión Europea. Está basado en el principio de que la industria tiene la responsabilidad de garantizar que las sustancias que fabrica o comercializa no tienen efectos adversos en la salud ni en el medio ambiente y de informar sobre la forma segura de usarlas.

Este principio supone un gran cambio en el marco normativo, al trasladar estas responsabilidades a los fabricantes e importadores, cuando anteriormente era responsabilidad de los Estados<sup>26</sup>, pero a su vez, los Estados miembros adquieren el compromiso de crear servicios nacionales de asistencia técnica a fin de proporcionar asesoramiento a los fabricantes, importadores, usuarios intermedios y otras partes interesadas sobre las responsabilidades y obligaciones respectivas que se derivan para cada uno de ellos, como recoge en el artículo 124 y en el artículo 44 del Reglamento CLP sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas químicas, basado en el Sistema Globalmente Armonizado de las Naciones Unidas (SGA de la ONU)<sup>27</sup>.

## 2. Evaluación de la dosis respuesta

Para establecer una correcta evaluación de los niveles de dosis-respuesta se debería realizar un análisis completo de las propiedades físico-químicas de los NPs para conocer características asociadas a su estructura, tamaño, forma, propiedades de superficie y aglomeración/agregación, entre otras, ya que, como se ha comentado anteriormente, de cada una de estas características además de su composición, dependerá la capacidad tóxica de cada uno de ellos, y podrá ser distinta. Por este motivo es necesario disponer de técnicas de instrumentación y métodos adecuados para su evaluación, tales como MEB (Microscopía electrónica de barrido), MET (Microscopía electrónica de transmisión) e instrumentación y técnicas de análisis proporcionadas por diferentes empresas.

Los procedimientos para investigar y cuantificar el peligro asociado a las NPs se especifican en las directrices del reglamento europeo *REACH* (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Sustancias y Preparados químicos), en base a pruebas normativas estándar de toxicología, relaciones cuantitativas estructura-actividad (*Quantitative structure-activity relationship, QSAR*) y modelos farmacocinéticos basados en la fisiología (*Physiologically based pharmacokinetic modelling, PBPK*). Ahora bien, sólo algunos elementos han podido ser estudiados en mayor o menor profundidad y además el ritmo de generación de nuevas NPs discurre a un ritmo tal que se hace imposible alcanzar un nivel de conocimiento científico adecuado para poder determinar con exactitud una cuantificación del riesgo en base a conocimientos de toxicidad, dosis de exposición y efecto o a niveles de exposición.

## 3. Evaluación de la exposición y riesgo

La exposición ambiental a NPs puede deberse a emisiones indirectas, cuando la emisión se produce durante el proceso de fabricación industrial, sin que la obtención de las mismas sea el objeto de la producción, es decir, las NPs se generan como un subproducto intermedio durante la cadena de producción necesaria para obtener el producto final, lo que ocurre frecuentemente en procesos de fabricación de productos metálicos o en aquellos en los que realiza algún procedimiento de combustión. La exposición a emisiones directas se produce en aquellos procesos que tienen como finalidad producir algún tipo de NPs o PUFs para utilización industrial o con fines de investigación<sup>31</sup>.

Evaluar los riesgos para cada una de las NPs existentes, teniendo en cuenta que actualmente podemos encontrar en el mercado más de 1.600 nanoproductos de consumo, supondría conocer con certeza los niveles de exposición y riesgos para la salud para cada una de ellas. Tendríamos que determinar el tipo de exposición (laboral, medioambiental o de consumo), la vía de contacto (inhalación, ingestión, dérmica u otras), identificar su alcance (grado, duración y frecuencia de exposición), y por último, delimitar la población expuesta, y en base a estos parámetros establecidos, proceder a realizar una evaluación de riesgos de exposición cuantitativa, lo que lo convierte en una tarea enormemente compleja a la que tendríamos que añadir las dificultades derivadas por la escasez de equipos adecuados para realizar mediciones personales y las dificultades para establecer valores límite basados en estudios de toxicidad, como consecuencia del reducido número de estudios existentes que aborden estos temas.

No obstante, en determinadas ocasiones los valores límite son conocidos, bien porque algún equipo de investigación ha realizado estudios toxicológicos sobre determinadas NPs, o porque a partir de iniciativas privadas, determinadas empresas han realizado sus propios estudios internos. Los resultados obtenidos permiten establecer valores límites con carácter general para cualquier empresa o de utilización interna en base a los resultados de estudios propios.

La Agencia *REACH* establece modelos para investigar y cuantificar el peligro asociado a las NPs (*QSAR* y *PBPK*), aunque actualmente no describe ningún método de identificación aceptado para la exposición al riesgo, ya que los utilizados o son excesivamente exigentes o carecen del rigor necesario.

Las limitaciones derivadas de la ausencia o insuficiencia de datos cuantitativos o que debido a que los que existan no sean concluyentes para alcanzar a establecer valores límites con un mínimo de garantías, determina que en la mayoría de los casos la evaluación del riesgo se tenga que establecer mediante evaluación cualitativa en base a modelos de estimación numérica a partir de concentraciones ambientales o por analogía a partir de información toxicológica disponible sobre materiales que presentan estructurales similares.

Entre los modelos evaluación cualitativa basados en estimación numérica a partir de concentraciones ambientales, tenemos los Modelos de Control *banding*, que permiten establecer medidas de prevención y control realizadas en base a una evaluación cualitativa. Las herramientas de Control *banding* o simplificadas son modelos donde se evalúa el riesgo en función de la severidad determinada a través de parámetros de exposición. Estos métodos priman la actuación sobre el control del riesgo, sin invertir excesivos recursos en evaluar detalladamente el riesgo a partir de valores de exposición cuantitativos. Lo que hacen es agrupar situaciones o escenarios de exposición similares a los que se les puede aplicar el mismo nivel de control<sup>32,33</sup>.

Entre los principales métodos de evaluación de exposición del riesgo mediante modelos *banding*, tendríamos:

- Método *Tarjeted Risk Assessment (TRA)*, de utilización principalmente en el ámbito laboral. Ha sido desarrollado por el Centro Europeo para la Ecotoxicología y Toxicología de Agentes químicos (*ECETOC*), el cual se basa en el modelo de *Estimation and Assessment of Substance Exposure (EASE)* que fue desarrollado en el Reino Unido por el *Health Safety Executive (HSE)* en la década de los 90, tomando como referente la exposición dérmica en un número muy limitado de estudios de adherencia del contaminante a las manos y a los antebrazos sumergidos en un líquido según los criterios establecidos por expertos en esta materia. Se evaluaban tres puntos clave: estado físico de la sustancia, patrón de utilización y de control de la exposición de la sustancia y nivel de contacto, ocasional (una vez al día), intermitente (2 a 10 contactos) y amplio (>10).
- Método *ConsExpo*, utilizado para evaluación del riesgo de exposición a nivel de población general. Es un método compuesto por un conjunto de modelos generales que permite la estimación y evaluación de la exposición a las sustancias de los productos de consumo que se utilizan en interiores y su captación por los seres humanos, pero no son específicos en el ámbito de aplicación de las NPs. El método permite modelizar diferentes vías de exposición (inhalación, dérmica o digestiva) y ofrece la opción de elaborar una proyección estimada para diferentes niveles de exposición. *ConsExpo* es utilizado por la evaluación europea de productos químicos industriales (*REACH*) y biocidas y permite optar por un modelo de proyecciones o de una mayor estimación de la exposición de nivel. Se encuentra disponible en la versión más reciente *ConsExpo 4.1* y una versión beta *ConsExpo 5.0* (<http://www.rivm.nl/en/Topics/C/ConsExpo>).
- Método *Advanced REACH Tool 1.5 (ART)*. Desarrollado por la Agencia *REACH* para estimar la variabilidad/incertidumbre de la exposición, combinando datos reales y estimaciones estadísticas de la exposición para evaluar el riesgo de

inhalaación de polvo, vapores y aerosoles. Incorpora un modelo matemático de la exposiición por inhalaación y un modelo estadístico para actualizar las estimaciones con las medidas seleccionadas de una base de datos construida a partir de los datos propios de exposiición del usuario. Esta combinaciión de estimaciones de los modelos y los datos produce cifras más precisas sobre la exposiición y reduce la incertidumbre.

- Método *Stoffenmanager Nano 1*, un modelo propuesto por *Nederlandse Organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek*. Ha sido diseñado para ser utilizada por pequeñas y medianas empresas, utilizando parámetros de fácil obtención y de sencillo manejo. Se trata de una herramienta orientada a priorizar los riesgos de salud que pueden producirse por la exposiición a las NPs, en una amplia gama de escenarios empresariales y de actividades de los trabajadores, permitiendo organizar las medidas de control y reducir los niveles de exposiición. Ha sido probado por diferentes empresas y actualmente se ofrece en línea (<http://nano.stoffenmanager.nl>).

Entre los métodos que parten de informaciión toxicológica disponible sobre analogías estructurales similares, para estimar evaluaciones cualitativa de la exposiición a NPs, tenemos *DNEL (Derivative No effect level)*, establecida por la *REACH*, que indica los niveles de exposiición apropiados sobre la poblaciión en un entorno, usando para ello datos toxicológicos disponibles<sup>13</sup>. Y es obligado establecerlos para las sustancias que se fabrique o se importen en cantidades superiores a 10 toneladas. El nivel de efecto no derivado (*DNEL*) sería el umbral de exposiición por debajo de los cuales se considera que los riesgos para la salud humana y el medio ambiente están controlados, el nivel sin efecto derivado (*DNEL*) sería el nivel de exposiición a la sustancia por encima del cual no deberían quedar expuestos los seres humanos. Los patrones de exposiición varían en funciión de la poblaciión expuesta (trabajadores, consumidores, exposiición medioambiental), frecuencia de la exposiición y vía de entrada (inhalatoria, dérmica o digestiva).

## MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE CONTROL

### Marco legal

Dentro del marco europeo las medidas de prevenciión sobre productos químicos se encuentra reguladas por la Directiva 98/24/CE del Consejo de 7 de abril de 1998 relativa a la protecciión de la salud y la seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, y la Directiva 2007/30/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de junio de 2007, por la que se modifica la Directiva 89/391/CEE del Consejo, sus directivas específicas y las Directivas 83/477/CEE, 91/383/CEE, 92/29/CEE y 94/33/CE del Consejo, a fin de simplificar y racionalizar los informes sobre su aplicaciión práctica.

El marco legislativo en España se establece a partir de la Constituciión Española que encomienda a los poderes públicos velar por la seguridad e higiene en el trabajo. A partir de la transposiición de la mencionada Directiva Europea 89/391/CEE se promulga la Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevenciión de Riesgos Laborales (LPRL), que junto a la Ley 54/2003, de 12 de diciembre, que reforma del marco normativo de la prevenciión de riesgos laborales, establece, entre otros apartados, el derecho a la Protecciión y el Plan de Prevenciión de Riesgos Laborales, la evaluaciión de Riesgos, la planificaciión de la actividad preventiva y el riesgo grave e inminente para la Salud, mediante la prevenciión de los riesgos profesionales, la eliminaciión o disminuciión de los riesgos derivados del trabajo y la informaciión, la consulta, la participaciión equilibrada y la formaciión de los trabajadores en materia preventiva<sup>29</sup>.

El Real Decreto 374/2001, de 6 de abril sobre la protecciión de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo, regula la exposiición de los trabajadores a los riesgos frente a agentes químicos a

los que puedan encontrarse expuestos en el ambiente laboral a corto y a la largo plazo, estableciendo las disposiciones mínimas para su protección. Además, establece en el Anexo I los Valores Límite Ambientales para diferentes sustancias y productos químicos.

## Medidas de manipulación y técnicas

Estudios recientes en relación a la evaluación de riesgos y medidas de prevención para protección de la salud del trabajador, establecen la necesidad de una correcta manipulación de los nanomateriales. En la gran mayoría de casos, dado que las características de las NPs y los aerosoles en cuanto al tamaño de sus partículas son muy parecidas, las medidas preventivas a tener en cuenta en la manipulación de NPs serán similares a las empleadas para el control de los aerosoles y sustancias en suspensión, siendo las principales, una correcta ventilación y filtración del aire por procedimientos adecuados.

Además de las medidas de prevención establecidas a partir de las Directiva de la UE, de la Legislación y de la Reglamentación establecidas a nivel nacional, se han de tener en cuenta aspectos específicos en relación a la prevención de riesgos de manejo de nanomateriales, y en especial los puntos que se describen a continuación y que deben ser tenidos en cuenta antes de realizar cualquier trabajo con cualquiera de estos elementos<sup>31</sup>.

- Conocer la cantidad de materia (medido en masa/n.º de partículas) con el que se va a trabajar.
- Controlar el grado de humedad de las partículas. Es recomendable manipular los nanomateriales en forma de suspensión líquida, en gel, en forma de agregados o aglomerados, en pastillas o en disolución, en lugar de en forma de polvo, ya que en este estado es más fácil que haya una contaminación por vías aéreas, siendo el tamaño de partícula muy pequeño y más penetrante.
- Reducir las posibles fugas o fuentes de contaminación mediante sustitución de los equipos obsoletos o deteriorados.
- Modificar los equipos para fabricar en continuo, reduciendo el número de paradas.
- Determinar el nivel de contención del proceso.
- Control de tiempo de exposición de los trabajadores a las NPs.
- Establecer sistemas que permitan controlar la tendencia que presentan las NPs a aglomerarse.
- Optimizar los procesos a fin de utilizar pequeñas cantidades de NPs.

También deberían de seguirse una serie de medidas técnicas para la protección del personal<sup>29</sup>.

- Correcto mantenimiento de los equipos de producción y eliminación de residuos.
- Aislamiento del proceso de producción de NPs para evitar contaminaciones en diferentes áreas de trabajo, instalaciones de extractores, circuitos cerrados, uso de controles remotos para evitar el contacto directo de los productos con los empleados.
- Si no es posible el aislamiento del proceso, se utilizarán sistemas de extracción para gases, vapores y aerosoles, con filtros de partículas de alta eficiencia como HEPA (*High Efficiency Particulate Air*), ULPA (*Ultra-Low Particulate Air*) o SULPA (*Super Ultra-Low Particulate Air*), cuyas eficacias son de 99.97, 99.999 y 99.99999% respectivamente, en partículas de un tamaño medio de 0.3  $\mu\text{m}$ <sup>35</sup>.

## Medidas organizativas

A parte de las medidas descritas, existen una serie de normas en el entorno laboral orientadas a minimizar las posibles exposiciones a los nanomateriales. Este tipo de

medidas debería usarse de forma conjunta con el resto de medidas y a continuación se relacionan las de mayor utilidad<sup>32</sup>.

- Limitar la exposición reduciendo al mínimo el número de trabajadores potencialmente expuestos mediante la delimitación o segregación de las áreas y el establecimiento de zonas de acceso restringido.
- Señalizar las áreas de riesgo con etiquetas y pictogramas que indiquen la posible presencia de nanomateriales y las medidas de protección a adoptar.
- Formar e informar regularmente a los trabajadores expuestos de los riesgos potenciales, así como de las medidas preventivas a adoptar. Las instrucciones deben ser claras tanto en lo referente a los potenciales problemas de salud como a la importancia de tomar las precauciones necesarias para evitar o minimizar la exposición. Además, cada trabajador debe ser consciente de su responsabilidad de informar de cualquier defecto o deficiencia en las medidas de control, siendo aconsejable que se les facilite la posibilidad de sugerir mejoras.
- Mantener el local de trabajo en correctas condiciones de orden y limpieza. No se debe utilizar aire a presión, escobas, cepillos ni chorros de agua potentes. Es muy conveniente que los trabajadores que realicen las labores de limpieza estén debidamente capacitados, dispongan de los EPI adecuados y sigan los procedimientos establecidos.
- Establecer medidas y protocolos en caso de derrames accidentales. En el caso de que se produzcan, los pasos a seguir serían; utilizar un aspirador equipado con filtro de alta eficiencia, humedecer el polvo, emplear bayetas húmedas, uso de adsorbentes si el derrame es un líquido, gestión adecuada del residuo y evaluar el uso de EPI si fuera necesario.
- Establecer pautas específicas para el almacenamiento de nanomateriales, tanto si están en disolución como en forma de polvo. Almacenar los productos en contenedores, preferiblemente rígidos, impermeables, cerrados y etiquetados. En la etiqueta se indicará la presencia de nanomateriales y los peligros potencialmente asociados. El almacenamiento debe realizarse en locales frescos, bien ventilados y lejos de fuentes de calor, ignición o productos inflamables.
- Seguir unas medidas de higiene adecuadas. Limpieza de ropa de trabajo, guardar la ropa personal en taquillas individuales, disponer de duchas y lavabos a los empleados, prohibir comer y beber en zonas de alto riesgo, y realizarlas en los lugares destinados a tal fin y por último una higiene personal óptima.

## Equipos de Protección Individual (EPIs)

En referencia a las EPIs, las recomendaciones sugeridas por el informe del Proyecto Europeo Integrado en el Sexto Marco (PM6) *Nanosafe*, publicado en 2008, para la manipulación de nanomateriales son las siguientes:

- *Protección respiratoria.* Utilización de máscaras y respiradores con filtros fibrosos, fibra de vidrio o celulosa. Posteriormente, realización de un test de verificación individual de estanqueidad de la protección respiratoria ya que con frecuencia existen fugas debido a una sujeción de la máscara insuficiente o ineficiente.
- *Protección dérmica.* Dado que las NPs pueden difundir a través de la epidermis, es indispensable un traje de protección adecuado. Recientemente se ha determinado una mejor protección con trajes de polietileno que con trajes de algodón o papel. Se aconsejan guantes (doble capa) de vinilo.
- *Protección ocular.* Dependiendo de la forma de presentación de los nanomateriales, es decir, si se manipulan en estado sólido, líquido o en forma de aerosol, se utilizarán diferentes sistemas de protección. En el caso de sólidos sería suficiente el uso de gafas de montura universal para evitar el riesgo de contacto involuntario mano-ojo. Para evitar las salpicaduras producidas por el manejo de líquidos se



recomienda usar pantallas faciales. Por último, en el caso de manipular nanomateriales en forma de aerosoles es insuficiente el uso de pantallas fáciles o máscaras de monturas universales para la protección integra tanto de las vías respiratorias como de los ojos. A estos efectos es aconsejable utilizar máscaras completas<sup>34</sup>.

## PREVENCIÓN AMBIENTAL

Al igual que en el conocimiento de los posibles efectos adversos de los nanomateriales es escaso en la salud humana, el efecto que estos producen es aún más desconocido en el medio ambiente. Por este motivo se deben desarrollar medidas de prevención tanto para la seguridad de los trabajadores como para la protección del medioambiente, mediante sistemas de gestión de residuos apropiados. Para este fin se deben tratar como residuos de nanomateriales todos los productos de desecho y utensilios que hayan estado en contacto directo en los procesos de fabricación, aconsejándose proceder de la siguiente forma<sup>35</sup>:

- Clasificar los residuos según compatibilidad para poder eliminarlos.
- Situar contenedores para los residuos lo más cerca posible de la zona donde se generan.
- Introducir los residuos en doble contenedor, debidamente sellados y etiquetados. Las etiquetas deben indicar de forma clara, legible e indeleble al menos la siguiente información: código de identificación de los residuos que contiene, nombre, dirección y teléfono del titular de los residuos, fecha de envasado y naturaleza de los riesgos que presentan y que se trata de nanomateriales.
- Almacenarlos en locales bien ventilados evitando fuentes de calor, ignición y productos inflamables.
- Gestionar la retirada y el transporte por un gestor autorizado. Para la elaboración del procedimiento interno de gestión de residuos se tomarán en consideración las indicaciones aportadas por el gestor contratado.
- Acordar con el gestor la retirada de los residuos del almacenamiento provisional con una periodicidad no superior a seis meses.

Para finalizar y a modo de conclusiones, aunque se desconocen los efectos toxicológicos específicos y los valores límite de exposición de muchos de los nanomateriales, tanto en su umbral sobre efectos adversos en la salud humana como sobre las repercusiones sobre el medioambiente, es necesario profundizar las investigaciones sobre los mecanismos de respuesta celular y moleculares en diversos sistemas del organismo, así como desarrollar sistemas de detección *in vitro* que puedan utilizarse como pruebas alternativas y rápidas de cribado para detectar toxicidad.

La posibilidad de acumulación en los distintos órganos tras la exposición a NPs potencialmente tóxicas, junto a las limitaciones que ofrecen las actuales herramientas reguladoras sobre evaluación de riesgos, plantean un nuevo problema sobre cómo evaluar mejor los riesgos y la cuantificación de la exposición a NPs, por lo que se requiere que seamos especialmente cuidadosos en la aplicación de preventivas que reduzcan los riesgos tanto en el medio laboral, como en lo concerniente al medio ambiente y sobre la seguridad de la población en general.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gato MA, Naseem S, Arfat MY, Dar AM, Qasim K, Zubair S. Physicochemical properties of nanomaterials: implication in associated toxic manifestation (2014). *Biomed Research International* 2014; 498420.
2. Comisión Europea. Comunicación de la comisión al parlamento europeo, al consejo y al comité económico y social europeo. Segunda revisión de la normativa sobre los nanomateriales 2012; 288 final.

3. Martínez-Pastor J, Muñoz-Matutano G, Abargues López R. El mayúsculo impacto de lo minúsculo, Nanopartículas semiconductoras y metálicas. *Mètode*. 65,2010.
4. Instituto Riojano de Salud Laboral (IRSAL). *Nanomateriales: Identificación y prevención de los riesgos para la salud de los trabajadores* 2011; 103.
5. National Nanotechnology Initiative. <http://www.nano.gov/nanotech-101/what/definition> [consultado 12/06/2015]
6. Braakhuis HM, Park MV, Gosens I, De Jong WH, Cassee FR. Physicochemical characteristics of nanomaterials that affect pulmonary inflammation. *Particle and Fibre Toxicology* 2014; 11, 18.
7. The Project on Emerging Nanotechnologies 2013. <http://www.nanotechproject.org/cpi/about/analysis> [consultado 12/06/2015]
8. European Strategy for Nanosafety (Nanosafe). *Safe production and use of nanomaterials* 2008.
9. Foladori, Guillermo, Bejarano, Fernando, & Invernizzi, Noela. (2013). *Nanotecnología: gestión y reglamentación de riesgos para la salud y medio ambiente en América Latina y el Caribe*. *Trabalho, Educação e Saúde*, 11(1), 145-167.
10. Farràs MGR, Senovilla LP. Riesgos asociados a la nanotecnología. *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT)* 2008; 797.
11. Celá P, Veselá B, Matalová E, Vecera Z, Buchtová M. Embryonic toxicity of nanoparticles. *Medical and Scientific publishers* 2014; 199.
12. Zúñiga Rojas Rómulo, Blamey Benavides Ximena, Mosquera Edgar, Ahumada Bolton Leonardo. Estudio Exploratorio de Higiene Industrial en Ambientes de Trabajo Donde Se Producen o Utilizan Nanopartículas. *Cienc Trab. [revista en la Internet]*. 2013 Dic [citado 2015 Jul 15] ; 15( 48 ): 124-130.
13. Seguridad y medio ambiente. *Las nanopartículas y la salud: La nanotoxicología y la evaluación del riesgo de las nanopartículas artificiales* 2009; 114.
14. Gutiérrez González L, Hernández Jiménez MJ, Molina Borchert L. Daños para la salud tras exposición laboral a nanopartículas. *Med. segur. trab.* 2013;59(231):276-296.
15. Song Y. Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. *European Respiratory Journal* 2009; 34: 559-569.
16. Song Y. Nanomaterials in human: Identificación, Characteristics and potencial damage. *Toxicol Pathol* 2011; 39 (5) 841-9.
17. Song Y, Tang S. Nanoexposure, Unusual Diseases, and New Health and Safety Concerns. *The Scientific World Journal* 2011; 11: 1821-1826.
18. Cheng TH, et al. Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia Due in Titanium Nanoparticles in Paint. *Ann Thoracic Surgery* 2012; 93(2): 666-9.
19. Wu M, Gordon RE, Herbert R, Padilla M, Moline J, Mendelson et al. Case report: Lung disease in World Trade Center responders exposed to dust and smoke: carbon nanotubes found in the lungs of World Trade Center patients and dust samples. *Environ Health Perspect* 2010;118(4):499-504.
20. Phillips JI, Green FY, Davies JC, Murray J. Pulmonary and systemic toxicity following exposure to nickel nanoparticles. *Am J Ind Med.* 2010;53(8):763-7.
21. Rendall RE, Phillips JI, Renton KA. 1994. Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann Occup Hyg.*1994;38(6):921-930.
22. Elihn K, Ulvestad B, Hetland S, Wallen A, Randem BG. Exposure to ultrafine particles in asphalt work. *J Occup Environ Hyg.* 2008;5(12):771-9.
23. Senapati VA1, Kumar A2, Gupta GS2, Pandey AK3, Dhawan A4. ZnO nanoparticles induced inflammatory response and genotoxicity in human blood cells: A mechanistic approach. *Food Chem Toxicol.* 2015. Jul 2.
24. Gonzalo CT, Rodríguez MES, Traspaderne JNT. Problemática en el establecimiento de valores límite: el caso de las nanopartículas. *Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT)* 2011; 61.
25. Dai C, Huang Y, Zhou Y. Research progress about the relationship between nanoparticles silicon dioxide and lung cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer* 2014; 17(10):760-4.
26. National Institute for Occupation Safety and Health (NIOSH). *Occupational exposure to Titanium dioxide* 2011; 160.
27. REACH-CLP. <http://www.portalreach.info> [consultado 12/06/2015]
28. Saputra D, Yoon J, Park H, Heo Y, Yang H, Lee EJ, Lee K et al. Inhalation of Carbon Black Nanoparticles Aggravates Pulmonary Inflammation in Mice. *Toxicological Research* 2014; 30(2), 83-90.

29. Guía Técnica para la evaluación y prevención de riesgos relacionados con los agentes químicos en los lugares de trabajo. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Ed. Servicios Gráficos Kenaf, SL. 2003. Madrid. ISBN:978-84-7425-810-325.
30. Hidalgo RS. Implicación e influencia de las nanotecnologías y los nanomateriales en prevención de riesgos laborales. Centro de Seguridad y Salud Laboral de Castilla y León.
31. Instituto Riojano de Salud Laboral (IRSAL). La seguridad y la salud en la exposición a nanopartículas 2011; LR-101-2011.
32. Cavallé Ollera N. Control banding, una herramienta complementaria a la evaluación cuantitativa en higiene industrial. Arch Prev Riesgos Labor.2010;13(4):177-179.
33. Soriano MC, Pérez VG, Cabo MTS. Evaluación de riesgo por exposición de NPs mediante el uso de metodologías simplificadas. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) 2013; 29227-2013.
34. Pfefferkorn FE, Bello D, Haddad G, Park JY, Powell M, McCarthy J, et al. Characterization of exposures to airborne nanoscale particles during friction stir welding of aluminum. Ann Occup Hyg. 2010;54(5):486-503.
35. San José MJQ, Saavedra RJ, Gómez EC, Pérez VG et al. Seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) 2015; 12161-2015.
36. Yuguo Song and Shichuan Tang. Nanoexposure, Unusual Diseases, and New Health and Safety Concerns. The Scientific World JOURNAL.2011;11. doi:10.1100/2011/794801
37. Schultea P, Geracia C, Zumwaldea R, Hoovera M, Kuempela E. Occupational Risk Management of Engineered Nanoparticles Journal of Occupational and Environmental Hygiene.2008;(5)4:239-249.
38. Casan Clarà Pere. Trabajo y salud respiratoria. Med. segur. trab.2013;59(233):372-374.
39. Kessler R. Engineered Nanoparticles in Consumer Products: Understanding a New Ingredient. Environ Health Perspect.2011;119:120A-125A.