



# DIÓXIDO DE NITRÓGENO

VLA

## DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA LA ACTUALIZACIÓN DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL DIÓXIDO DE NITRÓGENO

DLEP 116

2018

**VLA-ED<sup>®</sup>:** 0,5 ppm (0,96 mg/m<sup>3</sup>)<sup>1</sup>**VLA-EC<sup>®</sup>:** 1 ppm (1,91 mg/m<sup>3</sup>)<sup>1</sup>**Notación:** -**Sinónimos:** peróxido de nitrógeno**Nº CAS:** 10102-44-0**Nº CE :** 233-272-6

### PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

Dependiendo de la temperatura, el dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) es un sólido incoloro, líquido amarillento o gas rojizo. Se descompone en agua formando ácidos nítrico y nitroso y NO; reacciona con álcalis para dar nitratos y nitritos.

**Factor de conversión:** 1 ppm = 1,91 mg/m<sup>3</sup>  
(20 °C y 101,3 kPa)**Peso molecular:** 46,01**Fórmula molecular:** NO<sub>2</sub>**Punto de fusión:** - 9,3 °C**Punto de ebullición:** 21,2 °C**Presión de vapor:** 52 kPa a 80 °C**Densidad relativa:** 1,58 veces la del aire

<sup>1</sup> Para este agente existe un periodo transitorio, que terminará, a más tardar, el 21 de agosto de 2023, para los sectores de la minería subterránea y la construcción de túneles. Durante dicho periodo transitorio, los Estados miembros podrán seguir aplicando el valor límite nacional vigente el 1 de febrero de 2017. Se reevaluará su aplicabilidad en dichos sectores antes de que finalice este periodo.

## USOS MÁS FRECUENTES

El dióxido de nitrógeno (NO<sub>2</sub>) se encuentra en el medio ambiente, debido tanto a actividades naturales como a humanas. La fabricación de NO<sub>2</sub> como producto final es bastante limitada; sin embargo, la producción como intermediario químico, particularmente en la elaboración de ácido nítrico y fertilizantes, es muy elevada.

La exposición laboral puede producirse por emisiones de la industria química, por humos de soldadura, en la agricultura (fermentación en silos), en la minería (explosivos) y debido al escape de los motores de combustión en áreas confinadas, así como en diversas actividades industriales. También se encuentra en el humo del tabaco, por lo que la exposición a NO<sub>2</sub> es frecuente tanto en ambientes laborales como en extralaborales.

## INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

El efecto crítico del NO<sub>2</sub> es la irritación del tracto respiratorio inferior, tanto en animales como en el hombre. En agua, el NO<sub>2</sub> se hidroliza lentamente a ácido nítrico y ácido nitroso, ambos con efectos irritantes a cáusticos.

Estudios con voluntarios sanos de exposición a corto plazo mostraron evidencias inconsistentes de síntomas inflamatorios y resistencia viral reducida tras la exposición a concentraciones de 0,6 ppm de NO<sub>2</sub>. Y la exposición a concentraciones de 1,5 ppm y superiores mostró un aumento de la reactividad bronquial. Se observan cambios en la función pulmonar (aumento de la resistencia de las vías respiratorias) en exposiciones a concentraciones de 2,0 ppm y superiores (DFG, 2005).

## Toxicocinética

El NO<sub>2</sub> se absorbe bien a nivel pulmonar y se incorpora en el metabolismo intermediario, por lo que es probable que no se produzcan efectos sistémicos.

El NO<sub>2</sub> reacciona lentamente en agua formando los ácidos nítrico y nitroso, ambos con efecto irritante y corrosivo. En un estudio con monos, usando NO<sub>2</sub> marcado radioactivamente, se concluyó que el ácido nítrico y el ácido nitroso se forman en el tracto respiratorio. Los ácidos o sus sales se detectaron en sangre y orina. Los estudios experimentales también mostraron que el NO<sub>2</sub> o sus productos pueden permanecer en los pulmones durante un largo período. En el hombre, entre el 80%-90% del NO<sub>2</sub> se absorbe a través de las vías respiratorias durante la respiración normal y más del 90% en la respiración máxima. Los cálculos del modelo dosimétrico mostraron que el NO<sub>2</sub> se absorbe principalmente en el tracto respiratorio inferior, y se acumula particularmente en el acino pulmonar, donde se observaron los cambios morfológicos (WHO/IPCS/EHC-188, 1997).

## Toxicidad aguda

### Estudios en humanos

En el estudio de Frampton *et al.* (2002), se expuso a 21 voluntarios a concentraciones de 0, 0,6 y 1,5 ppm de NO<sub>2</sub> durante 3 horas, alternando 10 minutos con ejercicio físico a una frecuencia de ventilación de 40 l/min con 20 minutos sin ejercicio físico, a intervalos de una semana. Después de la exposición, se observaron unos niveles de hemoglobina ligeramente inferiores, pero estadísticamente

significativos, y un hematocrito reducido (no hubo diferencia entre hombres y mujeres) resultante de una disminución del recuento de eritrocitos en la sangre de los voluntarios en ambas concentraciones de NO<sub>2</sub> (0,6 y 1,5 ppm).

El recuento de leucocitos en sangre también se redujo, en ambos sexos en la mayoría de los casos. Aparece una diferenciación en las poblaciones de linfocitos sanguíneos, relación de linfocitos CD4/CD8, que aumentó en los hombres pero disminuyó en las mujeres. Las concentraciones totales de proteína y albúmina no se alteraron en el lavado bronquial y alveolar. En el lavado bronquial, se observó un número claramente mayor de leucocitos polimorfonucleares (como marcador de inflamación) en hombres y, en menor grado, en mujeres después de la exposición a 1,5 ppm. Se observaron aumentos de los recuentos de linfocitos en ambos sexos, pero fueron más pronunciados a 0,6 ppm que a 1,5 ppm. Al igual que en el lavado bronquial, se encontró un aumento en el número de células CD4 y una mayor proporción de linfocitos CD4/CD8 en el lavado alveolar, especialmente en los hombres, tanto a 0,6 como a 1,5 ppm, mientras que en las mujeres el número de células CD4 se incrementó solo a 1,5 ppm. La exposición a NO<sub>2</sub> reduce el número de linfocitos T circulantes. Los efectos observados fueron leves y sin relevancia clínica para las personas sanas, por lo que podría establecerse un NOAEL en 0,6 ppm.

Los resultados obtenidos en el estudio anterior a 0,6 ppm parecen no ser adversos; al igual que en otros estudios con voluntarios, los efectos se

produjeron solo en intervalos que comienzan a partir de 1,5 ppm. Así, en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL), a concentraciones de NO<sub>2</sub> de 1,5 y 2 ppm, se observaron signos iniciales de reacciones inflamatorias.

Los estudios sobre los efectos del NO<sub>2</sub> en la función pulmonar en personas asmáticas y en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o bronquitis fueron revisados extensamente por el NRC-NA (2012). Aunque la respuesta de los asmáticos al NO<sub>2</sub> es variable, fueron identificados como una población potencialmente susceptible y, en algunos casos, expuestos a concentraciones de 0,3-0,5 ppm podrían responder con síntomas subjetivos o ligeros cambios en la función pulmonar que no son clínicamente significativos.

En la recopilación de NRC-NA (2012), el estudio de Kerr *et al.* (1978, 1979) se consideró el más apropiado para la obtención de los valores de AEGL-1. En dicho estudio, se observa que 7/13 asmáticos sufrieron un ligero ardor en los ojos, leve dolor de cabeza y opresión en el pecho o dificultad para respirar con el ejercicio cuando se expusieron a 0,5 ppm durante 2 h. A esta concentración, el olor de NO<sub>2</sub> era perceptible, pero los sujetos no se dieron cuenta de ello después de aproximadamente 15 minutos. No se encontraron cambios en ninguna prueba de función pulmonar inmediatamente después de la exposición (Kerr *et al.*, 1978, 1979). Por lo tanto, 0,5 ppm se consideró un nivel sin efectos adversos para la población asmática. Dado que los asmáticos son potencialmente la población más susceptible, no se aplicó ningún factor de incertidumbre. En un estudio más

amplio, no se detectaron cambios en la función pulmonar y no se informa de síntomas en 21 sujetos asmáticos expuestos a concentraciones de hasta 0,6 ppm durante 75 minutos (Roger *et al.*, 1990).

### **Umbral sensitivo e irritación**

El NO<sub>2</sub> tiene un olor penetrante e irritante. Dependiendo de las condiciones del estudio, el umbral de percepción está entre 0,1 y 0,2 ppm (Feldman, 1974; Shalamberidze, 1971). Con concentraciones que se aumentaban lentamente, el olor no se percibe hasta que se alcanzaban concentraciones mucho más altas (Henschler *et al.*, 1960), de modo que el efecto de advertencia del gas, bajo esta condición, es pobre. El umbral de irritación en el aire se dio a 20-30 ppm (Henschler *et al.*, 1960).

### **Sensibilización**

No hay información que indique un potencial de sensibilización.

### **Toxicidad por dosis repetidas**

#### Estudios en humanos

En estudios que valoraban la exposición laboral a NO<sub>2</sub>, esta exposición es siempre a una mezcla de sustancias, (emisiones de motores diésel: NO<sub>x</sub>, dióxido de azufre, humo o polvo mineral), que también perjudican las vías respiratorias. Los motores diésel son una fuente importante de exposición al NO<sub>2</sub>. Sin embargo, como resultado de la exposición a una mezcla de sustancias, algunos estudios no son adecuados para la correcta evaluación de los efectos relacionados con el NO<sub>2</sub>.

El estudio de Gamble *et al.* (1983), con 259 trabajadores de una mina de sal y exposición a concentraciones entre 0,2 ± 0,1 y 2,5 ± 1,3 ppm, se mostró que la tos estaba asociada con la edad y el tabaquismo, y la disnea con la edad. Sin embargo, no hubo asociación con la exposición al NO<sub>2</sub>.

Robertson *et al.* (1984) realizaron estudios en 9 minas británicas entre 1974 y 1979, con exposición a NO<sub>2</sub> a concentraciones entre 0,02 y 0,08 ppm, y no hallaron relación entre la exposición y los síntomas respiratorios o la disminución del FEV<sub>1</sub>, ni diferencias en los síntomas o la función pulmonar entre 44 pares de varones comparados por edad, exposición al polvo, hábito de fumar, rango de carbón y tipo de trabajo, pero difiriendo en cuanto a la exposición a óxidos de nitrógeno.

Gamble *et al.* (1987) estudiaron a 232 trabajadores de 4 garajes de autobuses diésel, expuestos a concentraciones de NO<sub>2</sub> entre 0,13 ± 0,06 y 0,56 ± 0,38 ppm. La prevalencia de síntomas respiratorios agudos más altos de lo esperado solo se vio en el grupo de mayor exposición (> 0,3 ppm).

En principio, los informes sobre los efectos de la exposición profesional a largo plazo en relación con exposiciones mixtas son difíciles de evaluar para recomendar el establecimiento de un límite de exposición profesional, debido a la dificultad para discriminar los efectos de los óxidos de nitrógeno de los de otros componentes de las exposiciones (partículas, otros gases).

Existen dos importantes estudios epidemiológicos en mineros: Lotz *et al.*

(2008), en minas de sal alemanas (parte analítica publicada por Dahmann *et al.*, 2007); y el estudio de Morfeld *et al.* (2010) en minas de carbón alemanas (parte analítica publicada por Dahmann *et al.*, 2009).

El primer estudio, de Lotz *et al.* (2008), en minas de sal, fue acompañado por un gran número de mediciones (promedio de 600-700 jornadas). Esta base de datos permitió un análisis estadístico muy preciso de la distribución de las exposiciones por jornada: el percentil 95 de los datos en turnos de 8 horas fue ligeramente superior al doble de la media, tanto para el NO como para el NO<sub>2</sub>. Sin embargo, la generación de un número comparable de datos analíticos no fue posible en el estudio de Morfeld *et al.* (2010) en minas de carbón. Esto llevó a relativamente pocas mediciones analíticas (por ejemplo, 21 en maquinistas de locomotoras diésel, 5 en trabajadores de voladura). Sin embargo, sobre la base de los conocimientos preexistentes (Dahmann y Monz 2000, Dahmann *et al.*, 2007) se preveía que el patrón general de distribución de datos analíticos para NO/NO<sub>2</sub> en los mineros de carbón sería similar al encontrado en los mineros de sal.

En el estudio transversal de Lotz *et al.* (2008) se examinaron 410 y 463 mineros (minas de sal A y B, respectivamente); el 75% y 64% de la primera cohorte fueron nuevamente examinados después de un período de cinco años. La exposición se midió mediante muestreo personal. Se calcularon las dosis de exposición personal para el polvo de sal, gases de escape diésel, NO<sub>2</sub> y NO en todos los mineros. Mediante análisis de regresión

múltiple se calcularon las relaciones dosis-respuesta. En el período de cinco años, el efecto ajustado (edad, tabaquismo, etc.) de los indicadores de exposición dio como resultado una disminución media del FEV1 de -18 ml/año (mina A) y -10 ml/año (mina B). Las concentraciones personales relacionadas con este efecto fueron de:

	Mina A	Mina B
FEV1 (ml/año)	-18	-10
Polvo inhalable (mg/m <sup>3</sup> )	12,6	7,1
Polvo respirable (mg/m <sup>3</sup> )	2,4	0,8
Gases de escape diésel (mg/m <sup>3</sup> )	0,09	0,09
NO (ppm)	1,7	1,4
NO <sub>2</sub> (ppm)	0,4	0,5

En este estudio, no fue posible determinar los efectos por separado de un solo componente de exposición (óxidos de nitrógeno frente a polvo, gases de escape diésel, etc.).

La anterior limitación se evitó en el estudio de los mineros de carbón de Morfeld *et al.* (2010), mediante el uso de modelos de ecuación de estimación generalizada (GEE). Esto permitió la discriminación de los efectos de los óxidos de nitrógeno de los de otros componentes de la exposición. Se llevó a cabo un estudio longitudinal de cohorte inicial (1974-1998) sobre mineros que comenzaron a trabajar en el subsuelo en dos minas de carbón entre 1974 y 1979. Los autores determinaron el número de jornadas subterráneas, la exposición a polvo de carbón, polvo de cuarzo, NO, NO<sub>2</sub>, el hábito de fumar y los parámetros de la función pulmonar FVC, FEV1 y

FEV1/FVC. En total, 1.369 mineros trabajaron un promedio de 3.017 turnos subterráneos por persona, incluyendo tres subgrupos definidos con las exposiciones más altas a los óxidos de nitrógeno:

	Conc. Media total	Motores diésel	Máquinas tren diésel	Especialistas chorreado
Polvo carbón respirable (mg/m <sup>3</sup> )	1,89			-10
Cuarzo respirable (mg/m <sup>3</sup> )	0,067			7,1
NO (ppm)	0,58	1,35	1,35	0,84
NO <sub>2</sub> (ppm)	0,007	0,21	0,52	0,014

Los modelos de regresión GEE no revelaron claros efectos adversos por exposición al polvo. Los óxidos de nitrógeno combinados (NO+NO<sub>2</sub>) mostraron pequeños efectos, estadísticamente insignificantes, sobre la función pulmonar que no se consideraron adversos. Se concluyó que las exposiciones a óxido de nitrógeno, incluidas las de los subgrupos, no mostraron efectos adversos sobre la función pulmonar en este estudio longitudinal a largo plazo. En cuanto a la distribución de los datos de exposición, el percentil 95 de los datos de jornadas de 8 horas (Dahmann *et al.*, 2009, Morfeld *et al.*, 2010) fueron ligeramente superiores al doble de las medias, lo que también fue apoyado por los datos del estudio anterior en mineros de sal (Dahmann *et al.*, 2007; Lotz *et al.*, 2008).

#### Estudios en animales

Se han realizado varios estudios en los que ratas Wistar estuvieron continuamente expuestas (24 horas/día) a NO<sub>2</sub> a concentraciones de

0; 0,4; 1,2 y 4 ppm durante 1, 2, 4, 8, 12 y 16 semanas (Ichinose y Sagai, 1982) y a 0; 0,04; 0,4 y 4 ppm durante 4, 9, 18 y 27 meses (Kubota *et al.*, 1987; Sagai e Ichinose, 1987; Sagai *et al.*, 1984).

En el primer estudio, se obtuvo un NOAEC de 0,4 ppm, calculado para una exposición continua de 24 horas, que teóricamente se correspondería con una concentración aproximada de 1,2 ppm para 8 horas. Para el segundo estudio, se obtuvo un NOAEC de 0,04 ppm y 0,4 ppm como el LOAEC, para exposición de 24 horas, que en exposición de 8 horas correspondería a concentraciones de 0,12 ppm y 1,2 ppm, respectivamente. Sin embargo, debido a la exposición continua, estos estudios no se consideran una base adecuada para recomendar un VLA-ED<sup>®</sup>.

En dos estudios de inhalación más actuales (BASF 2006a y BASF 2006b), ratas Wistar estuvieron expuestas a NO<sub>2</sub> en cámaras de exposición de cuerpo entero. En ambos casos, al final del periodo de exposición, además de los exámenes habituales (mortalidad, aumento de peso corporal, consumo de alimento, hematología, química clínica, determinación de peso de órganos, exámenes de órganos patológicos e histopatológicos), se examinó el BALF para determinar los componentes celulares y se midieron las actividades enzimáticas y la proliferación celular y la apoptosis en los bronquios, bronquiolos y alvéolos.

Las conclusiones establecidas por los autores del primer estudio de 5 días (BASF 2006a) especificaron un NOAEC de 0,5 ppm, y un LOAEC de 5 ppm. En el segundo estudio (BASF

2006b) de 13 semanas, los autores especificaron un NOAEC de 2,15 ppm.

### **Genotoxicidad**

El NO<sub>2</sub> es mutagénico en bacterias (Biggart y Rinehart 1987) y clastogénico en células de mamífero *in vitro* (Görsdorf *et al.*, 1990; Tsuda *et al.*, 1981). *In vivo* no se observa inducción de las aberraciones cromosómicas en leucocitos y espermatoцитos de ratones expuestos (Gooch *et al.*, 1977). Se observaron incrementos dependientes de la dosis en cuanto a mutaciones y aberraciones cromosómicas en células pulmonares de ratas expuestas a concentraciones de NO<sub>2</sub> de 8, 15, 21 y 28 ppm (Isomura *et al.*, 1984); sin embargo, debido a la baja supervivencia de las células pulmonares (10%-15%), este estudio no se considera una prueba concluyente de la genotoxicidad *in vivo*. Por lo tanto, los datos disponibles no indican un efecto genotóxico sistémico del NO<sub>2</sub>.

### **Carcinogenicidad**

La posibilidad de que los gases nitrosos inhalados puedan reaccionar con aminos de las membranas mucosas del tracto respiratorio para formar nitrosaminas carcinógenas se conoce desde hace tiempo (Druckrey y Preussmann, 1962). Sin embargo, no se dispone de estudios válidos a largo plazo sobre la carcinogenicidad del NO<sub>2</sub>.

### **Toxicidad para la reproducción**

#### Estudios en humanos

Durante el parto se examinó a mujeres embarazadas (n = 51) que habían estado expuestas a óxidos de nitrógeno

en el aire a concentraciones medias de NO<sub>2</sub> de 0,023 mg/m<sup>3</sup>, con niveles máximos de hasta 0,239 mg/m<sup>3</sup>; agua potable (concentraciones de nitratos en el agua de hasta 400 mg/l), y alimentos. La metahemoglobina (MetHb) en sangre de la madre y en sangre del cordón umbilical se determinó como el marcador de efecto, y los lípidos en la sangre y el glutatión como marcadores para el estrés oxidativo. Se registraron el peso de los recién nacidos, el índice APGAR y los diagnósticos clínicos del parto. Se consideraron normales las concentraciones de MetHb de un máximo de 2% en sangre materna y de un máximo de 2,8% en sangre de cordón.

En el caso del incremento de las concentraciones de MetHb en la sangre materna o del cordón umbilical, los valores de glutatión (total y reducido) disminuyeron y los de peróxidos lipídicos aumentaron. Se halló una fuerte asociación entre el aumento de los peróxidos lipídicos en sangre del cordón umbilical y el resultado adverso del parto. Con los nacimientos prematuros en particular, los niveles de MetHb en la sangre del cordón umbilical aumentaron (Tabacova *et al.*, 1998). El estudio sugiere que el aumento de las concentraciones de MetHb y peróxidos lipídicos en sangre del cordón umbilical puede conducir a nacimientos prematuros y otras alteraciones al nacer. Sin embargo, a partir de este estudio no es posible establecer una correlación entre los hallazgos descritos con las concentraciones de NO<sub>2</sub> en aire. Como el nitrito en particular (formado a partir de nitrato) es responsable de la formación de MetHb, se considera que el consumo oral de nitrato y nitrito (vía agua y alimentos) tiene una influencia decisiva en este estudio.

En un estudio anterior, los niveles de MetHb en sangre se incrementaron un 1% después de la exposición de los voluntarios a concentraciones de NO<sub>2</sub> de 20 ppm durante 2 horas (Henschler y Lüdtke, 1963). Por tanto, no es de esperar un aumento significativo de la concentración de MetHb cuando las concentraciones de NO<sub>2</sub> sean inferiores a 1 ppm en el aire.

La influencia de la contaminación del aire con respecto a defectos de nacimiento fue investigada en otro estudio. Se encontraron asociaciones entre defectos individuales y monóxido de carbono y ozono; no se encontraron tales asociaciones con las otras sustancias, incluyendo NO<sub>2</sub> (Ritz *et al.*, 2002).

## RECOMENDACIÓN

El principal objetivo a proteger es el tracto respiratorio inferior.

Se considera que los datos disponibles en humanos, obtenidos de poblaciones trabajadoras, son fiables para recomendar un VLA-ED<sup>®</sup> para el NO<sub>2</sub>, ya que estos son secundados tanto por estudios experimentales en humanos de corta duración, así como por estudios experimentales en animales.

El estudio longitudinal a largo plazo realizado por Morfeld *et al.* (2010) no reveló efectos adversos claros sobre la función pulmonar. Este estudio incluye sub-colectivos con mayores exposiciones, conductores de motores diésel y los maquinistas de tren diésel, con valores promedio por jornada de 0,21 y 0,52 ppm de NO<sub>2</sub>, respectivamente. Con respecto a la distribución de las exposiciones, el percentil 95 de los datos para jornadas de 8 horas fue

aproximadamente dos veces superior a la media. Teniendo en cuenta estos valores, la conclusión de un NOAEC en humanos de 0,5 ppm de NO<sub>2</sub> parece segura, con respecto a la función pulmonar en condiciones de exposición laboral crónica. Este NOAEC no se contradice por estudios anteriores en mineros de sal (Lotz *et al.*, 2008) y en minas de carbón británicas (Robertson *et al.*, 1984), que no podían discriminar los efectos de otros componentes (polvo y otros agentes químicos).

Además, los estudios experimentales a corto plazo en seres humanos (véase más adelante), muestran los primeros efectos a aproximadamente 1,5 ppm de NO<sub>2</sub>, compatibles con esta NOAEC en humanos. Esto apoya un VLA-ED<sup>®</sup> recomendado de 0,5 ppm para el NO<sub>2</sub>, que se deriva principalmente de estudios en humanos.

La recomendación anterior se apoya en los datos disponibles a partir de estudios en animales de experimentación. A este respecto, la mayoría de los estudios experimentales más antiguos no pueden considerarse como una base de evaluación fiable, ya que las exposiciones en estos estudios eran continuas. Sin embargo, en estudios recientes de inhalación en ratas, realizados de acuerdo con los estándares modernos, con exposiciones de 6 horas/día durante cinco días se obtuvo un LOAEC de 5 ppm después de cinco días de exposición (BASF 2006a) y un NOAEC de 2,15 ppm después de 13 semanas de exposición (BASF 2006b). Por un lado, a partir de la comparación de los resultados del estudio subagudo (5 días) con los del estudio subcrónico (90 días, 13 semanas), se podría concluir que la duración de la exposición no



tuvo un papel importante. Sin embargo, los estudios de inhalación con exposición continua sugieren que los efectos se producen a concentraciones más bajas al aumentar la duración de la exposición (NOAEC de 0,4 ppm tras una exposición de 16 semanas (Ichinose y Sagai, 1982), frente a un NOAEC de 0,04 ppm después de 27 meses de exposición (Kubuta *et al.*, 1987); Sagai e Ichinose, 1987). Dadas estas incertidumbres, los estudios experimentales con animales apoyan un VLA-ED<sup>®</sup> de 0,5 ppm.

Por lo tanto, se recomienda un VLA-ED<sup>®</sup> de 0,5 ppm para NO<sub>2</sub>. Este valor no protege a las personas asmáticas. No hay estudios sobre los efectos del NO<sub>2</sub> a bajas concentraciones en personas asmáticas en los lugares de trabajo, ya que las personas asmáticas no pueden trabajar en minas subterráneas (los estudios en mineros de Morfeld *et al.* (2010) y Lotz *et al.* (2008) no responden a esta cuestión).

Para limitar las exposiciones a corto plazo, debe tenerse en cuenta que los

efectos críticos en el sistema respiratorio son locales. Estudios con voluntarios muestran alteraciones después de la exposición a concentraciones de 1,5 ppm y superiores. Así, por ejemplo, cambios marcados en el lavado broncoalveolar, BALF, -método relevante para determinar los efectos tóxicos del NO<sub>2</sub> en el fluido alveolar- fueron evidentes después de la exposición a concentraciones de 1,5 ppm y superiores (Sandström *et al.*, 1992) y 2 ppm y superiores (Blomberg *et al.*, 1999; Devlin *et al.*, 1999); mientras que tras de la exposición a concentraciones de NO<sub>2</sub> de 0,6 ppm, la evidencia de inflamación fue inconsistente (Frampton *et al.*, 1989 y 2002). Dado que los cambios en el BALF se observaron en voluntarios después de la exposición a concentraciones de 1,5 ppm y superiores, se propone un VLA-EC<sup>®</sup> de 1,0 ppm con un margen de seguridad intrínseco suficiente.

A los niveles recomendados no hay dificultades para su análisis.

## BIBLIOGRAFÍA

BASF (2006a). NO<sub>2</sub> – Subacute 5-day range finding inhalation study in male Wistar rats – gas exposure. Project No 99I0375/03027, BASF AG Ludwigshafen, unpublished (for a data summary, see DFG 2010).

Biggart NW, Rinehart RR (1987). Comparison between aqueous-phase and gas-phase exposure protocols for determining the mutagenic potential of nitrogen dioxide and the gas fraction of welding fumes. *Mutat Res* 188:175-184.

Dahmann D, Monz C (2000). Arbeitsplatzexpositionsprofile (AEP). Ein neues Werkzeug zur Beurteilung von Kurzzeitexpositionen an Arbeitsplätzen. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 60(10):397-401.

Dahmann D, Monz C, Sönksen H (2007). Exposure assessment in German potash mining. *Int Arch Occup Environ Health* 81:95-107.

Dahmann D, Morfeld P, Monz C, Noll B, Gast F (2009). Exposure assessment for nitrogen oxides and carbon monox-

ide in German hard coal mining. *Int Arch Occup Environ Health* 82:1267-1279.

DECOS, Dutch Expert Committee on Occupational Standards (2004). Nitrogen dioxide: Health-based recommended occupational exposure limit. The Hague: Health Council of the Netherlands, publication no. 2004/01OSH.

DFG, (2005). Deutsche Forschungsgemeinschaft Nitrogen dioxide. In: *The MAK-Collection Part I: MAK value documentations* (Greim H, ed.), Vol. 21, pp. 205-260. Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb1010244e0021/pdf>

DFG, (2010). Deutsche Forschungsgemeinschaft Stickstoff dioxid. Nachtrag 2010. In: *The MAK-Collection Part I: MAK value documentations* (Greim H, ed.). Wiley-VCH GmbH & Co. KGaA, Weinheim.  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb1010244e4914/pdf>

Feldman JG (1974). The combined action on a human body of a mixture of the main components of motor traffic exhaust gases (carbon monoxide, nitrogen dioxide, formaldehyde and hexane). *Gig Sanit* 10:7-10.

Frampton MW, Boscia J, Roberts NJ Jr, Azadniv M, Torres A, Cox C, Morrow PE, Nichols J, Chalupa D, Frasier LM, Gibb FR, Speers DM, Tsai Y, Utell MJ (2002). Nitrogen dioxide exposure: effects on airway and blood cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282:L155-165.

Gamble J, Jones W, Hudak J (1983). An epidemiological study of salt miners in diesel and nondiesel mines. *Am J Ind Med* 4:435-458.

Gamble J, Jones W, Minshall S (1987). Epidemiological-environmental study of diesel bus garage workers: acute effects of NO<sub>2</sub> and respirable particulate on the respiratory system. *Environ Res* 42:201-214.

Gooch PC, Luippold HE, Creasia DA, Brewen HG (1977). Observations on mouse chromosomes following nitrogen dioxide inhalation. *Mutat Res* 48:117-120.

Görsdorf S, Appel KE, Engeholm C, Obe G (1990). Nitrogen dioxide induces DNA single-strand breaks in cultured Chinese hamster cells. *Carcinogenesis* 11:37-41.

Henschler D, Lütke W (1963). Methämoglobinbildung durch Einatmung niederer Konzentrationen nitroser Gase. *Int Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 20:362-370.

Henschler D, Stier A, Beck H, Neumann W (1960). Geruchsschwellen einiger wichtiger Reizgase (Schwefeldioxid, Ozon, Stickstoffdioxid) und Erscheinungen bei der Einwirkung geringer Konzentrationen auf den Menschen. *Arch Gewerbepathol Gewerbehyg* 17:547-570.

Ichinose T, Sagai M (1982). Studies on biochemical effects of nitrogen dioxide. III. Changes of the antioxidative protective systems in rat lungs and of lipid peroxidation by chronic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 66:1-8.

Isomura K, Chikajira M, Teranishi K, Hamada K (1984). Induction of mutations and chromosome aberrations in lung cells following in vivo exposure of rats to nitrogen oxides. *Mutat Res* 136:119-125.

Kubota K, Murakami M, Takenaka S, Kawai K, Kyono H (1987). Effects of long term nitrogen dioxide exposure on

rat lung: morphological observations. *Environ Health Perspect* 73:157-169.

Lotz J, Plitzko S, Gierke E, Tittelbach U, Kersten N, Schneider WD (2008). Dose-response relationships between occupational exposure to potash, diesel exhaust and nitrogen oxides and lung function: cross sectional and longitudinal study in two salt mines. *Int Arch Occup Environ Health* 81:1003-1019.

Morfeld P, Noll B, Büchte SF, Derwall R, Schenk V, Bicker HJ, Lenaerts H, Schrader N, Dahmann D (2010). Effects of dust exposure and nitrogen oxides on lung function parameters of German coal miners: a longitudinal study applying GEE regression 1974-1998. *Int Arch Occup Environ Health* 83:357-371.

National Research Council of the National Academies: Committee on Acute Exposure Guideline Levels, Committee on Toxicology, Board on Environmental Studies and Toxicology, Division on Earth and Life Studies (2012). Nitrogen oxides. In: *Acute exposure guideline levels for selected chemicals*, Volume 11, p. 167-256. National Academies Press, Washington, DC.

Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA (2002). Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 155:17-25.

Robertson A, Dodgson J, Collings P, Seaton S (1984). Exposure to oxides of

nitrogen: respiratory symptoms and lung function in British coal miners. *British J Ind Med* 41:214-219.

Sagai M, Ichinose T, Kubota K (1984). Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. *Toxicol Appl Pharmacol* 73:444-456.

Sagai M, Ichinose T (1987). Lipid peroxidation and antioxidative protection mechanism in rat lungs upon acute and chronic exposure to nitrogen dioxide. *Environ Health Perspect* 73:179-189.

SCOEL/SUM/53. Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitrogen Dioxide. 2014.

Shalamberidze OP, Tsereteli NT (1971). Effect of small concentrations of sulfurous gas and nitrogen dioxide on the estrual cycle and the genital function of animals in experiments (Russian). *Gig Sanit* 8:13-17.

Tabacova S, Baird DD, Bablabaeva L (1998). Exposure to oxidized nitrogen: lipid peroxidation and neonatal health risk. *Arch Environ Health* 53:214-221.

Tsuda H, Kushi A, Yoshida D, Goto F (1981). Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges induced by gaseous nitrogen dioxide in cultured Chinese hamster cells. *Mutat Res* 89:303-309.

WHO, World Health Organization (1997). Nitrogen oxides (second edition). *Environmental Health Criteria* 188, 550 pp. WHO, Geneva.