

DETERMINACIÓN DE DIISOCIANATO DE 2,4-TOLUENO EN AIRE (2,4-TDI) – MÉTODO DE CAPTACIÓN EN FILTRO IMPREGNADO DE 1-(2-PIRIDIL)PIPERAZINA / CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

MTA/MA – 069/A25



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ECONOMÍA SOCIAL

 **instt**
Instituto Nacional de
Seguridad y Salud en el Trabajo

Título:

MTA/MA-069/A25 Determinación de diisocianato de 2,4-tolueno en aire (2,4-TDI) – Método de captación en filtro impregnado de 1-(2-piridil)piperazina / cromatografía líquida de alta resolución.

Autor:

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.

Organismos participantes en el programa Nacional de Métodos de Toma de Muestra y Análisis:

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo.
Centro Nacional de Condiciones de Trabajo - Barcelona.
Centro Nacional de Medios de Protección - Sevilla.
Centro Nacional de Nuevas Tecnologías - Madrid.
Centro Nacional de Verificación de Maquinaria - Vizcaya.

Coordinación:

Centro Nacional de Verificación de Maquinaria - Vizcaya

Edita:

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.
C/ Torrelaguna 73, 28027 Madrid
Tel. 91 363 41 00, fax 91 363 43 27
www.insst.es

Composición:

Servicio de Ediciones y Publicaciones del INSST

Edición:

Madrid, agosto 2025

NIPO (en línea): 118-25-015-6

Hipervínculos:

El INSST no es responsable ni garantiza la exactitud de la información en los sitios web que no son de su propiedad. Asimismo, la inclusión de un hipervínculo no implica aprobación por parte del INSST del sitio web, del propietario del mismo o de cualquier contenido específico al que aquél redirija.

Catálogo de publicaciones de la Administración**General del Estado:**

<http://cpage.mpr.gob.es>

Catálogo de publicaciones del INSST:

<http://www.insst.es/catalogo-de-publicaciones>



DETERMINACIÓN DE DIISOCIANATO DE 2,4-TOLUENO EN AIRE (2,4-TDI) – MÉTODO DE CAPTACIÓN EN FILTRO IMPREGNADO DE 1-(2-PIRIDIL)PIPERAZINA / CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN.

Palabras clave: diisocianato de 2,4-tolueno, 2,4-TDI, método ambiental (MA).

ÍNDICE

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN.....	6
2. DEFINICIONES.....	6
2.1 Sesgo	6
2.2 Precisión.....	6
2.3 Límite de detección, LOD.....	6
2.4 Límite de cuantificación, LOQ	7
2.5 Incertidumbre	7
2.6 Recuperación analítica (RA).....	7
3. FUNDAMENTO DEL MÉTODO	8
4. REACTIVOS Y DISOLUCIONES.....	8
4.1 Reactivos.....	8
4.2 Disoluciones.....	9
5. APARATOS Y MATERIAL	10
5.1 Aparatos y material para la toma de muestra.....	10
5.2 Aparatos y material para el análisis	10
6. TOMA DE MUESTRA.....	11
6.1 Bomba de muestreo	11
6.2 Muestreador y caudal de muestreo	11
6.3 Tiempo de muestreo	11
6.4 Volumen de muestreo.....	11
6.5 Procedimiento de muestreo	12
7. MÉTODO DE ANÁLISIS	13
7.1 Preparación de muestras y blancos	13
7.2 Condiciones cromatográficas	14
7.3 Calibración.....	14
7.4 Análisis de muestras y blancos	15
7.5 Concentración de 2,4-TDI en el aire muestreado.....	15

8. CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO	15
8.1 Límites de detección (LOD) y de cuantificación (LOQ) del método.....	15
8.2 Recuperación analítica (RA).....	16
8.3 Sesgo (S)	16
8.4 Precisión analítica.....	17
8.5 Incertidumbre expandida del método (U)	17
9. BIBLIOGRAFÍA	18
10. ANEXO A. VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA.....	19
A.1 Límites de detección (LOD) y de cuantificación (LOQ)	19
A.2 Recuperación analítica (RA) y sesgo (S)	20
A.3 Precisión analítica	21
A.4 Almacenamiento de las muestras.....	21
A.5 Incertidumbre del procedimiento de medida	23

1. OBJETO Y CAMPO DE APLICACIÓN

Este método describe el procedimiento para la determinación de la concentración de vapores de diisocianato de 2,4-tolueno (2,4-TDI) en los lugares de trabajo mediante la captación en filtro de fibra de vidrio impregnado de una disolución de 1-(2-piridil)piperazina (1,2-PP) y análisis, por cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), de la urea formada en el proceso de captación. El método permite la determinación de 2,4-TDI a partir de 0,48 µg en el filtro.

De acuerdo con los criterios establecidos en la norma UNE-EN ISO 22065 (9.1) y en el protocolo de validación del INSST (9.2), se ha validado el método para cantidades de 2,4-TDI en los filtros desde 0,80 µg hasta 17,3 µg. Este intervalo comprende concentraciones en el ambiente de 2,4-TDI entre la décima parte y dos veces su valor límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) cuando el volumen de muestreo es de 240 litros, y concentraciones de 2,4-TDI entre la mitad y dos veces su valor límite de corta duración (VLA-EC) cuando el volumen de muestreo es de 15 litros (9.3).

Este método de toma de muestra y análisis se ha desarrollado para determinar la concentración media ponderada en el tiempo de 2,4-TDI en el aire, en toma de muestras personales y en lugares fijos. Por ello, puede ser utilizado para realizar mediciones para comparar con los valores límite de exposición profesional y mediciones periódicas (9.4 y 9.5).

2. DEFINICIONES

Se aplican los términos y las definiciones dados en la norma UNE-EN 1540 (9.6). A efectos de este documento, se consideran de interés las siguientes definiciones:

2.1. Sesgo

Desviación del resultado obtenido aplicando un procedimiento de medida con respecto al valor aceptado como referencia.

2.2. Precisión

Grado de concordancia entre los resultados obtenidos aplicando el método repetidas veces, bajo condiciones determinadas.

2.3. Límite de detección, LOD

La cantidad menor de un analito que se puede detectar con un nivel de confianza dado.

El LOD se puede calcular a partir de la desviación estándar de las señales del blanco (σ_y) y de la pendiente de la recta de regresión de la función de calibración (b).

$$LOD = \frac{3 \sigma_y}{b} \quad (\text{fórmula 1})$$

También se puede calcular a partir de la desviación estándar de las concentraciones asignadas por la función de calibración a las señales del blanco (σ_x).

$$LOD = 3\sigma_x \quad (\text{fórmula 2})$$

El LOD se puede utilizar como un valor umbral para afirmar, con un nivel de confianza dado, la presencia de una sustancia.

En ausencia de señal del blanco, se pueden utilizar concentraciones de analito próximas al límite de detección esperado para determinar el LOD.

2.4. Límite de cuantificación, LOQ

La cantidad menor de un analito que se puede cuantificar con un nivel de confianza dado.

El LOQ se puede calcular a partir de la desviación estándar de las señales del blanco (σ_y) y de la pendiente de la recta de regresión de la función de calibración (b).

$$LOQ = \frac{10 \sigma_y}{b} \quad (\text{fórmula 3})$$

También se puede calcular a partir de la desviación estándar de las concentraciones asignadas por la función de calibración a las señales del blanco (σ_x).

$$LOQ = 10 \sigma_x \quad (\text{fórmula 4})$$

El valor del LOQ se puede utilizar como un valor umbral para garantizar la exactitud de la medida de una sustancia.

En ausencia de señal del blanco, se pueden utilizar concentraciones de analito próximas al límite de detección esperado para determinar el LOQ.

2.5. Incertidumbre

Estimación del intervalo de valores en el que se sitúa, con una probabilidad determinada, el valor verdadero de la magnitud medida.

2.6. Recuperación analítica (Ra)

Relación entre la masa de analito medida en la muestra (M_a) y la masa de analito conocida en dicha muestra (M_c). Normalmente se expresa en porcentaje.

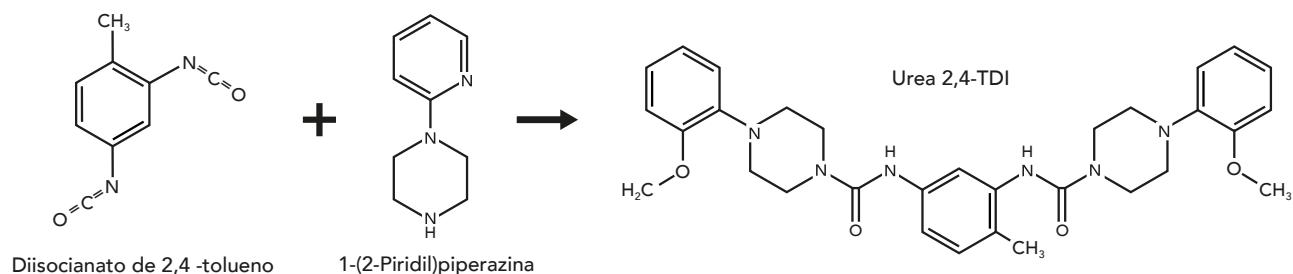
$$R_a = \frac{M_a}{M_c} \times 100 \quad (\text{fórmula 5})$$

3. FUNDAMENTO DEL MÉTODO

Las muestras se obtienen haciendo pasar, con ayuda de una bomba de muestreo personal, un volumen de aire a través de una casete que contiene 2 filtros de fibra de vidrio impregnados de una disolución de 1-(2-piridil)piperazina. Los vapores de 2,4-TDI, presentes en el aire de los lugares de trabajo, quedan retenidos en los filtros al formarse la urea debido a la reacción del 2,4-TDI con la disolución de impregnación de los filtros.

La urea formada en los filtros se extrae con una mezcla de acetonitrilo y dimetilsulfóxido [ACN/DMSO (90/10)]. Las disoluciones resultantes se analizan en un cromatógrafo de líquidos equipado con un detector de ultravioleta-visible. A partir de la masa de la urea determinada en la muestra, y teniendo en cuenta el volumen de aire muestreado, se obtiene la concentración de 2,4-TDI en el ambiente (9.7) (9.8).

Figura 1: Formación de la urea de 2,4-TDI a partir del diisocianato de 2,4-tolueno y de 1,2-PP.



4. REACTIVOS Y DISOLUCIONES

4.1. Reactivos

Todos los reactivos deben ser de calidad analítica para HPLC.

Las indicaciones de peligro asignadas a cada reactivo se recogen en el Reglamento (CE) nº 1272/2008 sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (CLP) (9.9) y en el documento Límites de exposición profesional para agentes químicos 2025 (9.3).

4.1.1. Agua purificada (H_2O), de grado 2 de pureza como mínimo, según ISO 3696:1996. La conductividad eléctrica será menor de 0,1 $\mu S/cm$ y la resistividad mayor de 1,0 $M\Omega \cdot cm$ a 25 °C. (9.10).

4.1.2. Acetonitrilo (ACN) (C_2H_3N) N° CAS: 75-05-8.

Precaución: sustancia inflamable, nociva e irritante para los ojos. Indicaciones de peligro: H225-H302-H312-H332-H319. Nota: vía dérmica.

4.1.3. Dimetilsulfóxido (DMSO) (C_2H_6SO) N° CAS: 67-68-5.

Precaución: no reúne los requisitos para ser clasificada según CLP.

4.1.4. Diclorometano (Cl_2CH_2) N° CAS: 75-09-2.

Precaución: sustancia sospechosa de ser cancerígena. Puede provocar irritaciones cutáneas y lesiones oculares. Indicaciones de peligro: H315-H319-H351-H336. Nota: vía dérmica.

4.1.5. Metanol (CH_3OH) N° CAS 67-56-1.

Precaución: sustancia inflamable y tóxica. Provoca daños en los ojos. Indicaciones de peligro: H225-H301-H311-H331-H370. Nota: vía dérmica.

4.1.6. Ácido acético (HAc) ($\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$) N° CAS: 64-19-7.

Precaución: sustancia corrosiva. Indicaciones de peligro: H226-H314.

4.1.7. Acetato de amonio (NH_4Ac) ($\text{C}_2\text{H}_7\text{NO}_2$) N° CAS: 631-61-8.

Precaución: no reúne las condiciones para ser clasificada según el Reglamento CLP.

4.1.8. 1-(2-piridil)piperazina (1,2-PP) N° CAS: 34803-66-2.

Precaución: nocivo en caso de ingestión. Indicaciones de peligro: H315-H319-H335.

4.2. Disoluciones

4.2.1. Disolución de impregnación de filtros, 4 mg/ml de 1-(2-piridil)piperazina en diclorometano. Se toman 373 µl de 1-(2-piridil)piperazina ($d= 1,072 \text{ g/ml}$) y se diluyen en diclorometano hasta un volumen final de 100 ml.

4.2.2. Disolución tampón acetato amónico/ácido acético ($\text{NH}_4\text{Ac}/\text{HAc}$), concentración de acetato amónico 0,01 M. Se disuelven 0,803 gramos de acetato amónico en unos 250 ml de agua destilada. Se mide el pH, y durante la lectura se añaden gotas de ácido acético hasta un pH= 6,2. A continuación se añade agua destilada hasta un volumen final de 1 litro.

4.2.3. Disolución de extracción de la urea de 2,4-TDI, para la extracción de la urea de los filtros se utiliza una mezcla de acetonitrilo y dimetilsulfóxido, ACN/DMSO (90/10).

4.2.4. Disolución eluyente, se utiliza una fase móvil compuesta por acetonitrilo y la disolución tampón, 55% ACN // 45% Tampón $\text{NH}_4\text{Ac}/\text{HAc}$ (pH=6,2).

4.2.5. Disolución estándar de urea de 2,4-TDI (1000,80 mg/l). Disolución comercial de N,N'-(2-metil-1,3-fenilen)bis(4-(2-piridinil)-1-piperazina-carboxamida) (urea de 2,4-TDI) en DMSO. Se corresponde con un valor para la concentración de 2,4-TDI de 348,710 mg/l.

4.2.6. Disolución intermedia de urea de 2,4-TDI (100,08 mg/l). Esta disolución se prepara por dilución de la disolución estándar (4.2.5) con DMSO. Se toman 200 µl de la disolución estándar y se diluye con DMSO hasta un volumen final de 2 ml. Esta disolución intermedia se corresponde con una concentración de 2,4-TDI de 34,871 mg/l. Es estable 30 días.

4.2.7. Disoluciones patrón de 2,4-TDI, para la calibración. Para un intervalo de concentraciones de 2,4-TDI en ACN/DMSO (90/10) desde 0,10 mg/l a 4,00 mg/l. Se preparan a partir de las disoluciones estándar (4.2.5) e intermedia (4.2.6) (para los patrones de concentración inferior a 1mg/l es preferible utilizar la disolución intermedia) mediante la toma de diferentes volúmenes y su dilución con ACN/DMSO (90/10) hasta un volumen final de 5 ml.

5. APARATOS Y MATERIAL

5.1. Aparatos y material para la toma de muestra

5.1.1. Bomba de muestreo, se requiere una bomba tipo P, capaz de mantener un funcionamiento continuado durante todo el tiempo de muestreo. El caudal de la bomba ha de mantenerse constante dentro de un intervalo $\pm 5\%$. La bomba debe cumplir los requisitos recogidos en la norma UNE-EN ISO 13137:2022 (9.11).

Para conectar la bomba y el muestreador se utilizará un tubo de goma o plástico de longitud y diámetro adecuado, a fin de evitar estrangulamientos y fugas en las conexiones.

5.1.2. Medidor de caudal externo, para ajustar y medir el caudal de la bomba de muestreo, calibrado frente a un patrón primario (trazable a patrones nacionales o internacionales), y cuyo rango de medida incluya el caudal requerido para la bomba de muestreo.

5.1.3. Casete, de poliestireno, de tres cuerpos y 37 mm de diámetro.

5.1.4. Filtro, se utilizan filtros de fibra de vidrio de 37 mm de diámetro impregnados de 2 mg de 1-(2-piridil)piperazina. Estos filtros se conservan cerrados en un congelador a -18 °C. En estas condiciones son estables 1 año.

Para la impregnación de los filtros, se adiciona sobre la superficie de cada filtro 500 μl de la disolución de impregnación (4.2.1). Los filtros impregnados se guardan en desecador a temperatura ambiente hasta la total evaporación del diclorometano y secado de los mismos (8 horas aprox.). A continuación, los filtros se disponen en contenedores adecuados y se guardan en el congelador a -18 °C.

5.1.5. Pinzas de punta plana, sin estrías en los bordes, para evitar, en lo posible, el deterioro de los filtros.

5.2. Aparatos y material para el análisis

Todo el material de vidrio utilizado será borosilicatado.

5.2.1. Matraces clase A, de diferentes capacidades.

5.2.2. Pipetas clase A y/o pipetas tipo pistón, de diferentes volúmenes.

5.2.3. Balanza analítica.

5.2.4. Desecador.

5.2.5. Viales, de 2 ml de capacidad, con tapones de sellado de aluminio y junta de politetrafluoroetileno.

5.2.6. Filtros desechables, de politetrafluoroetileno (PTFE) de 0,2 μm de tamaño de poro, para HPLC (FisherbrandTM).

5.2.7. Medidor de pH, digital y provisto de agitador magnético.

5.2.8. Cromatógrafo de líquidos (HPLC), equipado con desgasificador de disolventes, inyector automático, bomba cuaternaria, compartimento de columna termostatizada y detector ultravioleta-visible de longitud de onda múltiple.

5.2.9. Columna cromatográfica, de sílice tipo A esférico y de fase reversa, C18 Hypersil™ ODS o similar, de 150 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno y 5 micras de tamaño de poro.

5.2.10. Precolumna cromatográfica, de sílice esférico y de fase reversa, C18 Hypersil™ PREP ODS o similar, de 50 mm de longitud, 4,6 mm de diámetro interno y 5 micras de tamaño de poro.

5.2.11. Sistema informático, para el control instrumental y tratamiento de señales y datos.

6. TOMA DE MUESTRA

6.1. Bomba de muestreo

Bomba tipo P.

6.2. Muestreador y caudal de muestreo

Se selecciona una casete de tres cuerpos de poliestireno de 37 mm de diámetro. La toma de muestra se realiza en la modalidad casete cerrada, siendo optativo la realización en la modalidad de casete abierta. Se recomienda utilizar un caudal de muestreo de 1 l/min.

6.3. Tiempo de muestreo

El tiempo empleado en la captación de la muestra no será superior a 240 minutos, que es el máximo tiempo recomendado de exposición a la luz de los filtros impregnados. En todo caso, el tiempo de muestreo para evaluar las exposiciones de corta duración a 2,4-TDI será siempre de 15 minutos.

6.4. Volumen de muestreo

6.4.1. Volumen mínimo de muestreo. El volumen mínimo de aire utilizado para la toma de la muestra debe permitir cuantificar concentraciones medias de 2,4-TDI en el ambiente, ponderadas durante el tiempo de muestreo, iguales al 10% de la concentración del VLA-ED establecido para el 2,4-TDI (9.3). En el caso de evaluaciones de exposiciones de corta duración, el volumen mínimo debe permitir cuantificar concentraciones en el ambiente de 2,4-TDI iguales al 50% del VLA-EC. El volumen mínimo de muestreo es de 134 litros y de 6 litros, para evaluaciones diarias y de corta duración respectivamente.

$$V_{\text{mínimo}} = \frac{\text{LOQ}}{0,1 \text{ VLA} - \text{ED}} \quad \text{Para exposiciones diarias (fórmula 6)}$$

$$V_{\text{mínimo}} = \frac{\text{LOQ}}{0,5 \text{ VLA} - \text{EC}} \quad \text{Para exposiciones de corta duración (fórmula 7)}$$

El LOQ (límite de cuantificación del método de medida) para el 2,4-TDI se ha estimado en 0,48 µg/filtro (Tabla A.1).

6.4.2. Volumen máximo de muestreo. En principio, el procedimiento de medida permite volúmenes de muestreo superiores a 500 litros sin saturar el filtro. De todas formas, la utilización de 2 filtros impregnados en la toma de muestra permite constatar que no se produce la saturación y por tanto las posibles pérdidas en la captación del 2,4-TDI. Se analizan los 2 filtros de forma separada, y si se encuentran concentraciones de 2,4-TDI en el segundo filtro > 5% de las concentraciones de 2,4-TDI del primer filtro, la toma de muestra debe repetirse.

6.4.3. Volumen de muestreo recomendado (V_r). Se recomienda un volumen de muestreo de entre 150 y 240 litros en la toma de muestras para las evaluaciones diarias de la exposición y de 15 litros en las evaluaciones de corta duración.

Tabla 1: Condiciones para la toma de muestra.

	Exposiciones diarias (VLA-ED = 0,036 mg/m ³)	Exposiciones de corta duración (VLA-EC = 0,14 mg/m ³)
Bomba	Tipo P	
Caudal recomendado	1 litro/min	
Tiempo de muestreo	≤ 240 min	15 min
Volumen mínimo	134 litros	6 litros
Volumen máximo	500 litros	
Volumen recomendado (V_r)	(150-240) litros	15 litros
Nº muestras/jornada y trabajador	2 ⁽¹⁾	1

6.5. Procedimiento de muestreo

6.5.1. Ajuste del caudal de la bomba. Se ajusta el caudal de la bomba al requerido por el muestreador, empleando un medidor de caudal y un muestreador conteniendo dos filtros de fibra de vidrio impregnados del mismo lote que el utilizado en el muestreo.

Los filtros utilizados para la calibración no se deben utilizar para otro fin, por ejemplo, como blanco de campo o para la toma de muestra.

6.5.2. Montaje del filtro en el muestreador. Con la ayuda de unas pinzas planas se ponen en el muestreador seleccionado los dos filtros de fibra de vidrio impregnados de una disolución de 1-(2-piridil)piperazina (4.2.1). El muestreador permanecerá convenientemente cerrado hasta el comienzo del muestreo. Antes de comenzar el muestreo, se retiran las protecciones del muestreador y se conecta a la bomba mediante un tubo flexible, asegurándose de que no existen fugas ni estrangulamientos.

¹ Excepcionalmente, en situaciones en las que se pueda considerar que la concentración de 2,4-TDI evoluciona de forma constante a lo largo de la jornada laboral, es suficiente una única muestra de 2 horas de duración por jornada y trabajador.

6.5.3.a. Muestreos personales. Se coloca el muestreador en la zona de respiración del trabajador (por ejemplo, sujeto a la solapa). La bomba de muestreo se sujetó en el cinturón o en otro lugar apropiado de la ropa del trabajador evitando estrangulamientos del tubo flexible.

6.5.3.b. Muestreos en puntos fijos. Se debe elegir una localización adecuada en el puesto de trabajo o próxima a él, de forma que los resultados se puedan considerar representativos de la exposición del trabajador.

6.5.4. Inicio de la toma de muestra. Se pone en marcha la bomba, se anotan el caudal, la hora de comienzo y, si es necesario, la temperatura y la presión atmosférica.

6.5.5. Finalización del muestreo. Finalizada la toma de muestra, se desconecta la bomba y se retira el muestreador que se vuelve a cerrar para evitar pérdidas o contaminaciones durante su traslado al laboratorio. Se anotan el tiempo transcurrido desde el inicio del muestreo, la identificación de la muestra y todos los datos relativos al muestreo.

6.5.6. Verificación del caudal de muestreo. Se coloca de nuevo el muestreador y los filtros utilizados en el ajuste del caudal de la bomba, y se verifica el caudal de la bomba midiéndolo con el medidor de caudal utilizado. La muestra se considera no válida cuando la diferencia entre los caudales medidos antes y después de la toma de muestra supera el 5%.

6.5.7. Envío de las muestras. Las muestras se envían lo antes posible al laboratorio. El envío debe efectuarse de forma que se eviten posibles daños o pérdidas de muestra durante el transporte. Es necesario adjuntar a las muestras un blanco o filtro de fibra de vidrio impregnado del mismo lote que el utilizado en el muestreo. Se recomienda un blanco por cada 10 muestras.

Las muestras se pueden almacenar en el frigorífico a una temperatura de 4 °C durante 15 días. Tiempos de almacenamiento superiores no han sido ensayados.

7. MÉTODO DE ANÁLISIS

Las muestras se analizan mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

7.1. Preparación de muestras y blancos

Se depositan cada uno de los filtros de la muestra en frascos de vidrio borosilicatado de 20 ml de capacidad. Se añaden 5 ml de la disolución de extracción (4.2.3) a cada uno de los frascos y se agitan mecánicamente durante 30 minutos, aproximadamente, hasta completar la extracción de la urea de 2,4-TDI. Los filtros deben permanecer completamente sumergidos en la disolución de extracción. Transcurrido el tiempo, se toman las disoluciones resultantes mediante jeringas y se filtran, utilizando filtros desechables (5.2.6) acoplados a las jeringas. Cada uno de los filtrados se traspasa a un vial de 2 ml que se cierra y etiqueta.

Las disoluciones de cada uno de los filtros de la muestra están listas para el análisis. Los análisis de las muestras siempre se acompañarán con el análisis de un blanco (filtro de fibra de vidrio del mismo lote y sometido a la misma preparación que los filtros de muestreo).

Tabla 2: Preparación de las muestras y los blancos.

Disolvente	Disolución de extracción (4.2.3)
Volumen	5 ml
Extracción	Agitación mecánica (30 minutos)
Filtración	Filtros desechables PTFE 0,2 µm poro, para HPLC (5.2.6)

7.2. Condiciones cromatográficas

Las condiciones cromatográficas para el análisis de las muestras y de los blancos por cromatografía líquida (HPLC) se indican en la tabla 3.

Tabla 3: Condiciones cromatográficas para el análisis de las muestras y los blancos.

Cromatógrafo líquido (HPLC)	
Columna	Hypersil™ ODS 150 x 4,6 mm x 5 µm, o equivalente
Precolumna	Hypersil™ PREP ODS 50 x 4,6 mm x 5 µm, o equivalente
Temperatura del compartimento de columna	35 °C
Fase móvil (isocrático)	55:45 ACN//Tampón 0,01 M NH ₄ Ac/HAc (pH=6,2)
Caudal fase móvil	1,0 ml/min
Volumen de inyección	20 µl
Detector	DAD: 254 nm
Tiempo de análisis	15 min

7.3. Calibración

Se preparan las disoluciones patrón de 2,4-TDI para la calibración (4.2.7). Se analizan las disoluciones patrón, en las condiciones indicadas en el apartado 7.2, en orden creciente de concentración y se determina la respuesta analítica del 2,4-TDI en términos de altura o área de pico cromatográfico.

A partir de las concentraciones de 2,4-TDI en los patrones utilizados en la calibración y de sus señales analíticas respectivas, se establece la ecuación de la recta de la regresión de la señal analítica sobre la concentración de 2,4-TDI.

$$A = mC + b \quad (\text{fórmula 8})$$

A: Respuesta analítica (área o altura del pico de la señal cromatográfica).

m: Pendiente de la recta de calibración.

C: Concentración de 2,4-TDI, expresada en mg/l.

b: Ordenada en el origen de la recta de calibración.

Para obtener la función de calibración (recta de regresión) es necesario utilizar un mínimo de tres patrones de calibración, con concentraciones en un intervalo entre el 50% y el 150% de la concentración esperada para las muestras.

7.4. Análisis de muestras y blancos

Las muestras y los blancos, preparados según lo establecido en 7.1, se analizan en las condiciones establecidas en 7.2 y se determinan las respuestas analíticas. Las concentraciones de 2,4-TDI en las muestras y en los blancos se obtienen a partir de la ecuación de la recta de regresión (fórmula 8), siendo las que correspondan a las señales analíticas obtenidas.

Cuando el resultado obtenido para la concentración de 2,4-TDI en la muestra exceda la concentración del mayor patrón utilizado en la calibración, se diluye la muestra con la disolución de extracción (4.2.3) hasta que la concentración esté dentro del intervalo de calibración. Se deben hacer todas las diluciones necesarias y anotar los factores de dilución.

7.5. Concentración de 2,4-TDI en el aire muestreado

Una vez determinada la concentración de 2,4-TDI en las muestras y en el blanco (7.4), se calcula la concentración de 2,4-TDI en el aire muestreado, en miligramos por metro cúbico (mg/m^3).

$$C = \frac{(C_s - C_b)V_d 10^{-3}}{V} \times f \quad (\text{fórmula 9})$$

C: Concentración de 2,4-TDI en el aire muestreado, en mg/m^3 .

C_s : Concentración de 2,4-TDI en la disolución resultante de la extracción del filtro y obtenida mediante la recta de regresión, en mg/l .

C_b : Concentración de 2,4-TDI en la disolución resultante de la extracción del blanco y obtenida mediante la recta de regresión, en mg/l .

V_d : Volumen de la disolución de extracción utilizado en la extracción de las muestras y del blanco (5 ml).

V: Volumen de aire muestreado, en m^3 .

f: factor de dilución (si es necesario).

8. CARACTERÍSTICAS DEL MÉTODO

8.1. Límites de detección (LOD) y de cuantificación (LOQ) del método

El LOD y el LOQ se han calculado a partir del análisis de 7 filtros de fibra de vidrio, impregnados de una disolución de 1-(2-Piridil)piperazina, adicionados con una disolución de urea de 2,4-TDI. De acuerdo con el criterio establecido por la IUPAC (9.12), se calcula el LOD como 3 veces la desviación estándar de las concentraciones de 2,4-TDI obtenidas en el análisis de los 7 filtros adicionados (fórmula 2). Se determina el LOQ como 10 veces esa desviación estándar (fórmula 4) (Anexo A.1).

Tabla 4: Límite de detección y límite de cuantificación del método de medida.

LOD	0,144 µg/filtro
LOQ	0,480 µg/filtro

8.2. Recuperación analítica (RA)

La recuperación analítica (RA) del método se ha determinado para tres niveles de concentración de 2,4-TDI. Para ello, a cada uno de los grupos formados por 8 filtros impregnados de 1-(2-piridil)piperazina se les han añadido distintas cantidades de la urea de 2,4-TDI, con objeto de cubrir el intervalo de validación del método (Anexo A.2).

Se han analizado los filtros adicionados, y se ha determinado la recuperación analítica como la relación entre la cantidad de 2,4-TDI medida en el análisis (M_m) y la cantidad adicionada (M_a).

$$RA = \frac{M_m}{M_a} \quad (\text{fórmula 10})$$

Los resultados para las recuperaciones analíticas medias (RA_{mi}) y los coeficientes de variación medios (cvi) obtenidos para cada uno de los grupos, y la recuperación analítica media en todo el intervalo de aplicación (RA_m), se indican en la tabla 5.

Tabla 5: Recuperación analítica (RA) en cada uno de los niveles de concentración ensayados.

	Grupo 1 0,8718 µg/filtro de 2,4-TDI	Grupo 2 8,7177 µg/filtro de 2,4-TDI	Grupo 3 17,4354 µg/filtro de 2,4-TDI
% RA_{mi}	98,1	98,5	98,9
% cvi	0,21	0,07	0,08
% RA_m	98,5		

8.3. Sesgo (S)

El sesgo se ha determinado a partir de los resultados obtenidos en los filtros adicionados con diferentes cantidades de 2,4-TDI, preparados para estimar la recuperación analítica (RA) y el sesgo (S) (anexo A.2). El sesgo en porcentaje, para cada uno de los grupos ensayados, se calcula según la fórmula 11. Los resultados, para cada uno de los grupos ensayados, se indican en la tabla 6.

$$\% S_{mi} = \frac{M_a - M_{mi}}{M_a} \times 100 \quad (\text{fórmula 11})$$

M_a : Masa de 2,4-TDI adicionada al filtro.

M_{mi} : Valor medio de las masas de 2,4-TDI obtenidas en el análisis de los filtros.

Tabla 6: Sesgo (S) en cada uno de los niveles de concentración ensayados.

	Grupo 1 0,8718 µg/filtro de 2,4-TDI	Grupo 2 8,7177 µg/filtro de 2,4-TDI	Grupo 3 17,4354 µg/filtro de 2,4-TDI
% S _{mi}	1,90	1,50	1,10
% S _m		1,50	

8.4. Precisión analítica

La precisión analítica se ha determinado a partir de los resultados obtenidos en los filtros adicionados con diferentes cantidades de 2,4-TDI, preparados para estimar la recuperación analítica (RA) y el sesgo (S) (Anexo A.3). La precisión analítica es el coeficiente de variación medio (cv) de los coeficientes de variación obtenidos para cada uno de los grupos de concentración de 2,4-TDI ensayados (cv_i)

Tabla 7: Precisión analítica en cada uno de los niveles de concentración ensayados.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
% cv _i	0,21	0,07	0,08
% cv		0,12	

8.5. Incertidumbre expandida del método (U)

Se calcula la incertidumbre expandida del método para la determinación de 2,4-TDI a partir de todas las fuentes de incertidumbre asociadas al procedimiento de medida. Se utiliza para su cálculo el factor de cobertura k=2 (Anexo A.5).

Tabla 8: Incertidumbre expandida del método de medida.

Incertidumbre expandida (U)	
% U	9,2

9. BIBLIOGRAFÍA

- 9.1.** Norma UNE-EN ISO 22065:2021. Aires en el lugar de trabajo. Gases y vapores. Requisitos para la evaluación de los procedimientos de medición que utilizan muestreadores por aspiración.
- 9.2.** Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Protocolo de validación de los métodos de medida de gases y vapores que utilizan muestreadores por aspiración. MTA/PV-I(3)/A13, 2013.
- 9.3.** Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST). Límites de exposición profesional para agentes químicos en España 2025. Ministerio de Trabajo y Economía Social.
- 9.4.** Norma UNE EN 482:2021. Requisitos generales relativos al funcionamiento de los procedimientos de medida de los agentes químicos.
- 9.5.** Norma UNE EN 689:2019 + AC:2019. Exposición en el lugar de trabajo. Medición de la exposición por inhalación de agentes químicos. Estrategia para verificar la conformidad con los valores límite de exposición profesional.
- 9.6.** Norma UNE-EN 1540. Exposición en el lugar de trabajo-Terminología.
- 9.7.** Norma ISO 14382:2012. Workplace Air – Determination of toluene diisocyanate vapors using 1-(2-pyridyl) piperazine-coated glass fibre filters and analysis by high performance liquid chromatography with ultraviolet and fluorescence detectors.
- 9.8.** Institute National de Recherche et de Securité (INRS). Méthode pour le prélevement en mode actif sur cassette avec filtres imprégnés et l'analyse par HPLC phase inverse détection UV de la substance: 2,4-TDI. Metropol TDI 2,4. M-246.
- 9.9.** Reglamento (CE) nº 1272/2008. Sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas.
- 9.10.** Norma UNE-EN ISO 3696:1996. Agua para uso en análisis de laboratorio. Especificación y métodos de ensayo.
- 9.11.** Norma UNE EN ISO 13137:2022. Bombas para muestreos personales de agentes químicos y biológicos. Requisitos y métodos de ensayo.
- 9.12.** International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC). Harmonized guidelines for single-laboratory validation of methods of analysis. Technical report. Pure Appl. Chem. Vol 74, N° 5, pp 835-855, 2002.

ANEXO A VALIDACIÓN DEL MÉTODO DE MEDIDA

En este anexo se describen los ensayos llevados a cabo y los datos obtenidos en la validación del método para la determinación de diisocianato de 2,4-tolueno en aire. Las muestras utilizadas para la validación han sido filtros de fibra de vidrio de 37 mm de diámetro, impregnados de 2 mg de 1-(2-Piridil) piperazina (5.1.4), adicionados con alícuotas de una disolución estándar de urea de 2,4-TDI (4.2.5) o con alícuotas de una disolución intermedia de la citada urea preparada a partir de la disolución estándar (4.2.6).

La validación del método se ha llevado a cabo siguiendo los criterios establecidos en la norma UNE-EN ISO 22065:2021 (9.1).

A.1. Límites de detección (LOD) y de cuantificación (LOQ)

El límite de detección (LOD) y el límite de cuantificación (LOQ) del método se han determinado, de acuerdo con los criterios de la IUPAC (9.12), como tres y diez veces, respectivamente, la desviación típica de los resultados obtenidos del análisis de 7 filtros adicionados con 15 µl de una disolución comercial de urea de 2,4-TDI de 1000,80 mg/L (4.2.5). La disolución comercial se corresponde con una concentración de 2,4-TDI de 348,71 mg/L.

Tabla A.1.: Límites de detección y cuantificación del método de medida.

LÍMITES DE DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN						
µg/filtro (adicionados ⁽²⁾)	n ⁽³⁾	µg/filtro (análisis)	Valor medio (µg/filtro) ⁽⁴⁾	s ⁽⁵⁾ (µg/filtro)	LOD (µg/filtro)	LOQ (µg/filtro)
5,2306	7	4,9633	4,9485	0,0480	0,1440	0,4800
		4,9669				
		4,8398				
		4,9659				
		4,9691				
		4,9697				
		4,9646				

2 Cantidad de 2,4-TDI adicionada a los filtros.

3 Número de filtros.

4 Valor medio de los resultados para 2,4-TDI obtenidos en el análisis.

5 Desviación típica de los resultados.

A.2. Recuperación analítica (RA) y sesgo (S)

Para determinar la recuperación analítica y el sesgo se han preparado 3 grupos de 8 filtros cada uno. A cada uno de los grupos de filtros se les ha añadido diferentes volúmenes de urea de 2,4-TDI. Así, a los filtros del grupo 1 se les ha añadido 25 µL de la disolución intermedia de urea de 2,4-TDI (4.2.6); a los filtros del grupo 2 y del grupo 3 se les ha añadido, respectivamente, 25 µL y 50 µL de la disolución estándar de urea de 2,4-TDI (4.2.5). De esta forma, las cantidades de 2,4-TDI adicionadas a los filtros de cada uno de los grupos se corresponden con 0,8718 µg, 8,7177 µg y 17,4354 µg. Estas cantidades, para volúmenes de muestreo de 240 litros, incluyen concentraciones de 2,4-TDI en el ambiente entre la décima parte y 2 veces el VLA-ED. Para el caso de volúmenes de muestreo de 15 litros, el intervalo ensayado incluye concentraciones de 2,4-TDI en el ambiente entre la mitad y el doble del VLA-EC.

Los resultados obtenidos para cada uno de los 3 grupos de filtros preparados se indican en la tabla A.2.

Tabla A.2.: Recuperación analítica y sesgo obtenidos a partir de filtros adicionados con urea de 2,4-TDI.

RECUPERACIÓN ANALÍTICA					
Grupo 1 0,8718 µg/filtro de 2,4-TDI		Grupo 2 8,7177 µg/filtro de 2,4-TDI		Grupo 3 17,4354 µg/filtro de 2,4-TDI	
Filtro	Resultado (µg/filtro)	Filtro	Resultado (µg/filtro)	Filtro	Resultado (µg/filtro)
Blanco patrón	No señal	Blanco patrón	No señal	Blanco patrón	No señal
Blanco muestra	No señal	Blanco muestra	No señal	Blanco muestra	No señal
1	0,8586	1	8,5828	1	17,2612
2	0,8536	2	8,5855	2	17,2572
3	0,8531	3	8,5956	3	17,2578
4	0,8549	4	8,5988	4	17,2668
5	0,8559	5	8,5884	5	17,2286
6	0,8554	6	8,5977	6	17,2422
7	---	7	---	7	17,2361
8	0,8566	8	8,5932	8	17,2417
Res. media	0,8554	Res. media	8,5917	Res. media	17,2490
Des. Estándar (s)	0,0018	Des. Estándar (s)	0,0062	Des. Estándar (s)	0,0136
cv (%)	0,21	cv (%)	0,07	cv (%)	0,08
% RA	98,10	% RA	98,50	% RA	98,90
% S	1,90	% S	1,50	% S	1,10

A.3. Precisión analítica

La precisión analítica se ha determinado a partir de los resultados obtenidos en el ensayo realizado para obtener la recuperación analítica y el sesgo. Para cada uno de los tres grupos de concentración ensayados, se ha calculado el coeficiente de variación (% cv) de los resultados obtenidos en el análisis de los filtros correspondientes. Se ha determinado la precisión analítica como el valor medio de los resultados obtenidos para los coeficientes de variación de los grupos ensayados.

Tabla A.3.: Precisión analítica del método de análisis.

PRESIÓN ANALÍTICA			
μg de 2,4-TDI adicionados a filtros	Grupo 1 (0,8718 μg)	Grupo 2 (8,7177 μg)	Grupo 3 (17,4354 μg)
μg de 2,4-TDI analizados en filtros	0,8586	8,5828	17,2612
	0,8536	8,5855	17,2572
	0,8581	8,5956	17,2578
	0,8549	8,5988	17,2668
	0,8559	8,5884	17,2286
	---	---	17,2422
	0,8554	8,5977	17,2361
	0,8566	8,5932	17,2417
Promedio resultados analizados	0,8554	8,5917	17,2490
Desviación típica resultados analizados	0,0018	0,0062	0,0136
Coeficiente de variación	0,20 %	0,07 %	0,08 %
Precisión analítica	0,12 %		

A.4. Almacenamiento de las muestras

La influencia en la recuperación de 2,4-TDI, asociada al almacenamiento de las muestras, se ha estimado a partir de los resultados obtenidos en muestras analizadas inmediatamente después de su preparación y en muestras analizadas después de 9 y 15 días de almacenamiento en frigorífico a 4 °C.

El estudio se ha llevado a cabo con 24 filtros adicionados con 30 μl de la disolución intermedia de urea de 2,4-TDI (1,04613 μg de 2,4-TDI en filtro). Ocho filtros se analizaron inmediatamente después de su preparación. Con el resto de los filtros se constituyeron dos grupos de 8 filtros cada uno, que se analizaron tras 9 y 15 días de almacenamiento en frigorífico a 4 °C.

Se determina la pérdida debida al almacenamiento, para cada uno de los períodos, a partir de la fórmula siguiente:

$$\text{Pérdida} = \frac{X_{\text{md1}} - X_{\text{mdp}}}{X_{\text{md1}}} \times 100 \quad (\text{fórmula 12})$$

X_{md1} = Valor medio de los resultados obtenidos en los filtros analizados inmediatamente tras su preparación.

X_{mdp} = Valor medio de los resultados obtenidos en los filtros analizados tras el periodo de almacenamiento.

Tabla A.4.: Ensayo de almacenamiento.

ALMACENAMIENTO		
$\mu\text{g/filtro de 2,4-TDI}$		
Día 1	Día 9	Día 15
---	0,9458	0,9064
0,9816	0,9446	1,0007
0,9903	0,9205	0,9589
0,9643	---	0,9403
0,9936	0,9804	0,8945
0,9767	0,9333	0,9678
0,9702	---	0,9262
---	0,9943	0,9712
X_{md}	0,9794	0,9531
% Pérdida		2,7
% Pérdida_{media}		3,1

Los resultados obtenidos del ensayo indican que las muestras son estables, al menos durante 15 días, conservadas en frigorífico a 4 °C.

A.5. Incertidumbre del procedimiento de medida

Las principales componentes de incertidumbre en la medida de la concentración de 2,4-TDI en aire son las asociadas al muestreo y al análisis. La incertidumbre en %, asociada a cada apartado, se ha estimado haciendo uso de la información obtenida durante la validación del método, y de acuerdo con los criterios y recomendaciones establecidos en la norma UNE-EN ISO 22065 (9.1). La tabla A.5 recoge los resultados obtenidos.

Tabla A.5: Incertidumbre del método de medida de 2,4-TDI en aire.

INCERTIDUMBRE EN EL MÉTODO DE MEDIDA DE 2,4-TDI EN AIRE		
A. TOMA DE MUESTRAS		
Factores	Incertidumbre (%)	Notas
1. Volumen de aire muestreado		
1.1 Medida del caudal	0,7	Obtenido del certificado de calibración del medidor de caudal utilizado
1.2. Estabilidad del caudal de la bomba	2,9	El flujo debe ser mantenido en un $\pm 5\%$ del valor seleccionado. Requisito EN ISO 13137 ⁽⁶⁾
1.3. Medición del tiempo de muestreo	0,0	Se considera despreciable para períodos de medida superiores a 2 horas. Para períodos inferiores, despreciable si el cronómetro posibilita la lectura en segundos
2. Eficacia del muestreo	0,0	El volumen de muestreo recomendado es inferior a la mitad del volumen máximo de muestreo
3. Almacenamiento y transporte	1,8	Obtenido a partir de la pérdida media (ensayo A.4) ⁽⁷⁾
Incertidumbre en la toma de muestra	3,5	(8)

6 Incertidumbre de la estabilidad de la bomba: $\% u = \frac{5\%}{\sqrt{3}} = 2,9\%$. EN ISO 13137 requisito 5 % variabilidad de la bomba (Distribución rectangular).

7 Incertidumbre debida al almacenamiento y transporte: $\% u = \frac{2,7+3,4}{2\sqrt{3}} = 1,79\%$ (Distribución rectangular).

8 Incertidumbre de la toma de muestra: $\% u = \sqrt{0,7^2 + 2,9^2 + 1,8^2} = 3,5\%$

INCERTIDUMBRE EN EL MÉTODO DE MEDIDA DE 2,4-TDI EN AIRE		
B. ANÁLISIS		
Factores	Incertidumbre (%)	Notas
1. Recuperación del método		
1.1. Recuperación analítica	0,87	Resultados no corregidos con la recuperación analítica. Calculada a partir del sesgo medio y el coeficiente de variación medio obtenidos en el ensayo A.2 ⁽⁹⁾
1.2. Sesgo del método	No se aplica	Aplicable si se utilizan atmósferas controladas en el ensayo
1.3. Concentración de la atmósfera	No se aplica	Aplicable si se utilizan atmósferas controladas en el ensayo
1.4. Efecto de la humedad	No se aplica	Aplicable si se utilizan atmósferas controladas en el ensayo
1.5. Efecto de la temperatura	No se aplica	Aplicable si se utilizan atmósferas controladas en el ensayo
2. Variabilidad del método		
2.1. Precisión analítica	0,12	Media de los coeficientes de variación de las concentraciones ensayadas A.3 ⁽¹⁰⁾
2.2. Precisión del método	No se aplica	Aplicable si se utilizan atmósferas controladas en el ensayo
2.3. Concentraciones disol. calibración	1,7	Calculada a partir de la pureza de las disoluciones estándar de la urea de 2,4-TDI y de los datos certificados de la jeringa y del matraz utilizados ⁽¹¹⁾
2.4. Función de calibración	2	Valor máximo adoptado siempre que el intervalo de calibración esté comprendido entre el doble y la mitad del valor de las muestras
2.5. Dilución de las muestras	No se aplica	
2.6. Deriva respuesta instrumental	1,15	Calculado a partir de la deriva máxima permitida 2 % ⁽¹²⁾
Incertidumbre en el análisis	3,0	(13)

9 Incertidumbre de la recuperación analítica debida al sesgo (resultados no corregidos con la recuperación):

$$\% u = \sqrt{(\% uS)^2 + (\% ucv)^2} = 0,87 \%$$

$$\% uS = \frac{1,5}{\sqrt{3}} = 0,87 \%$$

$$\% ucv = \frac{0,12}{\sqrt{8}} = 0,04 \%$$

n= 8

10 Incertidumbre debida a la Precisión analítica: $\% u = \frac{\% cv_1 + \% cv_2 + \% cv_3}{3} = \frac{0,21 + 0,07 + 0,08}{3} = 0,12 \%$

11 Incertidumbre debida a la concentración de la disolución calibración: $\% u = \sqrt{\% u_p^2 + \% u_{jeringa}^2 + \% u_{matraz}^2}$
 $\% u = \sqrt{0,5^2 + 0,5^2 + 1,57^2} = 1,7 \%$

Disolución patrón: $\% u_p = 0,5$ (certificación del patrón) (disolución de la urea de 2,4-TDI).

Jeringa: $\% u_{jeringa} = \sqrt{u_{tolerancia}^2 + u_{precisión}^2}$; $\% u_{jeringa} = \sqrt{\frac{0,8^2}{3} + 0,2^2} = 0,50 \%$

1000 µl: tolerancia=0,8 %; Precisión=0,2 % (por lo general: 0,25 tolerancia).

Matraz: $\% u_{matraz} = \sqrt{u_{tolerancia}^2 + u_{precisión}^2}$; $\% u_{matraz} = \sqrt{\frac{2,5^2}{3} + 0,62^2} = 1,57 \%$

Matraz de 1ml: tolerancia = 2,5 %; Precisión = 1/4 Tolerancia = 0,62 %.

12 Incertidumbre debida a la deriva instrumental: $\% u = \frac{\% D}{\sqrt{3}} = 1,15 \%$ $\% D = 2 \%$ (máximo).

13 Incertidumbre en el análisis: $\% u = \sqrt{0,87^2 + 0,12^2 + 1,7^2 + 2^2 + 1,15^2} = 3,0 \%$

INCERTIDUMBRE EN EL MÉTODO DE MEDIDA DE 2,4-TDI EN AIRE		
INCERTIDUMBRE DEL MÉTODO DE MEDIDA		
Incertidumbre Combinada (UC)	4,6 %	(14)
Incertidumbre expandida U ($k=2$)	9,2 %	(15)

14 Incertidumbre típica combinada: $\% u = \sqrt{3,5^2 + 3,0^2} = 4,6 \%$

15 Incertidumbre expandida: $\% U = K \times 4,6 = 2 \times 4,6 = 9,2 \%$



MTA-MA-069/A25



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE TRABAJO
Y ECONOMÍA SOCIAL

cinsst
Instituto Nacional de
Seguridad y Salud en el Trabajo