

Toxicología de las nanopartículas

Virginia Gálvez Pérez y Celia Tanarro Gozalo

Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. INSHT

Los nanomateriales suponen un nuevo desafío para entender, predecir y gestionar los riesgos que supone su utilización para la salud de los trabajadores. Como con cualquier nuevo material que aparece, los datos científicos de los efectos sobre la salud en trabajadores expuestos son, en general, escasos. En el caso de nanomateriales, las incertidumbres son grandes porque sus características pueden ser diferentes, en magnitud y en efectos, de las de los materiales más grandes con la misma composición química.

INTRODUCCIÓN

La rápida expansión de la nanotecnología ha generado gran cantidad de nanopartículas con nuevas e inusuales propiedades electrónicas y mecánicas que, indudablemente, son muy beneficiosas para la sociedad. En la actualidad se utiliza en sectores como el de la información y las comunicaciones. También se emplea en cosméticos, protectores solares, tejidos, revestimientos, algunas tecnologías alimentarias y energéticas, o en determinados productos sanitarios y fármacos.

Sin embargo, las nanopartículas tienen propiedades y efectos muy diferentes a los de los mismos materiales en tamaños convencionales, lo que puede plantear riesgos desconocidos para la salud del hombre y de otras especies. Esta situación supone un reto para los

profesionales dedicados a la seguridad y salud en el trabajo, que deben enfrentarse a la protección de un número cada vez mayor de trabajadores expuestos a gran número de materiales diferentes con características toxicológicas poco conocidas.

Es importante distinguir, en este ámbito, los nanomateriales de las partículas ultrafinas. En ambos casos se trata de partículas con tamaños menores de 100 nm, pero las partículas ultrafinas aparecen de forma natural en determinados procesos o ambientes laborales, ya que se generan de forma no intencionada, en general en procesos que implican altas temperaturas, como combustión, humos, motores, soldadura, etc. Mientras que se denomina nanopartícula (NP) a materiales diseñados para tener unas propiedades específicas como los nanotubos de carbono, los nanocables, etc.,

lo que se correspondería con el término inglés "engineered nanoparticle".

NANOTOXICOLOGÍA

Los nanomateriales suponen un nuevo desafío para entender, predecir y gestionar los riesgos que supone su utilización para la salud de los trabajadores. Como con cualquier nuevo material que aparece, los datos científicos de los efectos sobre la salud en trabajadores expuestos son, en general, escasos. En el caso de nanomateriales, las incertidumbres son grandes porque sus características pueden ser diferentes, en magnitud y en efectos, de las de los materiales más grandes con la misma composición química [1].

Dado que la nanotecnología es un campo emergente, existen dudas sobre si las propiedades exclusivas de los na-

nomateriales prediseñados también suponen un riesgo diferente único para la salud laboral.

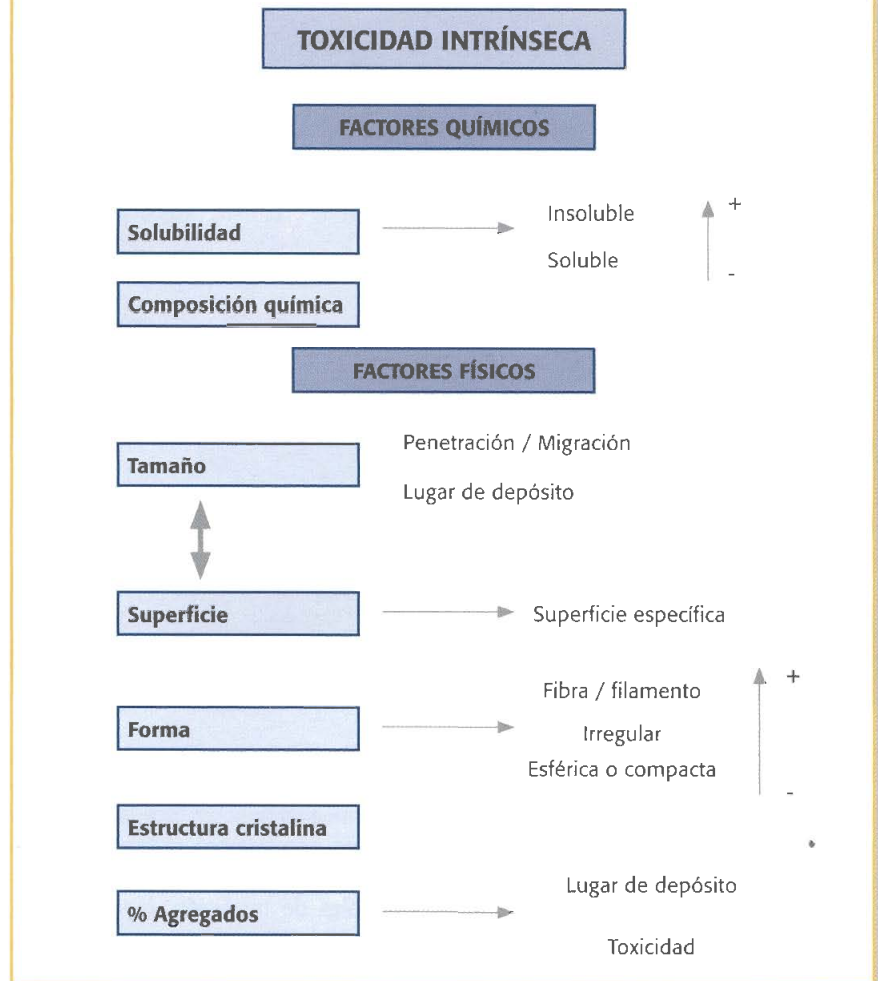
Un aspecto importante es si la versión en nanoescala de un material en particular supone un riesgo que sea significativamente diferente, en tipo o intensidad, de la forma en macroescala del mismo material. Por ejemplo, tipos de polvo como el TiO_2 que se habían considerado como no tóxicos y que se habían utilizado incluso como polvo no nocivo de control en estudios de toxicología de partículas, han mostrado respuesta tóxica en su versión nano [2].

La información toxicológica del material en escala normal puede servir como base para las estimaciones preliminares sobre la toxicidad de una nanopartícula, junto con los estudios toxicológicos in vivo e in vitro y los estudios epidemiológicos que hayan podido realizarse.

Otra fuente de información de gran importancia son los conocimientos relativos a efectos sobre la salud de partículas ultrafinas, ya que, en este caso, existen datos de exposiciones, tanto medioambientales como laborales, en procesos como soldadura, fundiciones, etc.

Hasta el momento, los estudios experimentales en animales han mostrado que la respuesta biológica a ciertas nanopartículas puede ser mayor que la encontrada para la misma masa de partículas más grandes de composición química similar, debido probablemente al aumento del área superficial. Además del número de partículas y del área superficial, otras características podrían influir en la respuesta biológica, incluyendo la solubilidad, forma, carga, superficie

Esquema 1 Principales factores que afectan a la toxicidad intrínseca de la nanopartícula



química, propiedades catalíticas, contaminantes adsorbidos (por ejemplo, metales pesados o endotoxinas), así como el grado de aglomeración.

Puede incluso darse el caso de que un aumento de la concentración de nanopartículas suponga una disminución de la toxicidad, debido a que una mayor concentración favorecería la aglomeración, lo que podría disminuir el efecto tóxico.

El artículo pretende dar a conocer cuáles son o podrían ser los factores más importantes que influyen en la toxicología de las nanopartículas.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA TOXICIDAD DE LAS NANOPARTÍCULAS

Los principales factores que pueden determinar los efectos toxicológicos de los nano-objetos en el organismo son [3]:

- Factores que dependen de la exposición:
 - Vía de penetración.
 - Duración de la exposición.
 - Concentración.
- Factores que dependen del organismo expuesto:



- Susceptibilidad individual.
- Realización de una actividad física en el lugar de trabajo.
- Lugar de depósito.
- Ruta que siguen las nanopartículas una vez se han introducido en el organismo.

3) Factores relacionados con los nanomateriales:

- Toxicidad intrínseca de la sustancia.

El Esquema 1 resume los principales factores que afectan a la toxicidad intrínseca de la nanopartícula.

FACTORES QUÍMICOS

La **composición química** de la sustancia es obviamente uno de los parámetros que determinan sus propiedades toxicológicas, ya que, en principio, cuanto más tóxico sea el material a tamaños de partículas convencionales, mayor será también su toxicidad a nivel nanométrico.

La toxicidad no sólo se ve afectada por la naturaleza del propio nanomaterial, sino que también por la presencia de otros compuestos químicos (como hidrocarburos aromáticos policíclicos y metales de transición: hierro, níquel, etc.) adheridos sobre su superficie, como, por ejemplo, impurezas de síntesis. Los metales de transición intervienen en reacciones que desembocan en la formación de compuestos reactivos de oxígeno que tienen un papel esencial en los procesos de inflamación. Así, por ejemplo, los nanotubos de carbono de pared sencilla, que contienen más de un 20% en peso de hierro, inducen una inflamación pulmonar mayor que si están purificados [4].

La **solubilidad** (en fluidos biológicos) es otro parámetro importante. Dependiendo de su composición química algunas nanopartículas pueden disolverse más rápidamente que otras en los fluidos biológicos. Al disolverse se pierde la estructura de nanopartícula y las propiedades toxicológicas específicas

de éstas, siguiendo entonces consideraciones toxicológicas similares a las de cualquier otro contaminante con efectos sistémicos.

FACTORES FÍSICOS

- Tamaño

El pequeño tamaño de las nanopartículas, que constituye su principal característica diferencial, les confiere unas propiedades importantes desde el punto de vista toxicológico, pues al disminuir el tamaño se produce un considerable aumento del área por unidad de superficie y un mayor número de átomos en la superficie, lo que aumenta la reactividad de la partícula. En general, cuanto más reactiva sea una sustancia, más tóxica es. Esto hace que una determinada masa de nanomateriales en forma de nanopartículas sea más reactiva que la misma masa de material en escala mayor.

Por ejemplo, en un estudio realizado con ratones y ratas que recibieron por vía intratraqueal partículas ultrafinas (20 nm)

de TiO_2 y partículas finas (250 nm) de TiO_2 en la misma cantidad, se observó que las partículas ultrafinas de TiO_2 provocaban una respuesta inflamatoria en los pulmones mayor que las partículas de mayor tamaño [5].

Por otro lado, cuando la vía de entrada es la inhalatoria, el tamaño determina la región del tracto respiratorio donde se depositarán con mayor probabilidad las nanopartículas.

- Superficie

La "superficie específica" de una partícula (expresada en m^2/g) es inversamente proporcional a su tamaño. La reactividad química de una partícula depende de su superficie, ya que las reacciones químicas tienen lugar en la misma. Por lo tanto, una disminución de tamaño de las partículas supone un aumento de la superficie, aumentando así su reactividad química.

- Forma

Las nanopartículas pueden tener diferentes formas (esfera, fibra, tubo, anillo, hojas...). Se ha comprobado que, en términos generales, la toxicidad es mayor para nanopartículas con forma tubular, seguida de formas irregulares, y sería menor para nanopartículas esféricas, considerando iguales el resto de parámetros toxicológicos.

La toxicidad parece, por tanto, estar agravada por la forma fibrosa o filamentosas de las nanopartículas.

Estudios recientes realizados en macrófagos comparando nanotubos de carbono de pared sencilla con los de múltiples paredes y con fulerenos C_{60} que tienen forma esférica, establecieron una escala de citotoxicidad con el siguiente orden: SWNT (nanotubos de pared sencilla) > MWNT (nanotubos de pared múltiple) > C_{60} [4].

Para el caso del TiO_2 , estudios in vitro en cultivos celulares han demostrado que la forma esférica es menos tóxica que la fibrosa; exponiendo a los macrófagos alveolares de las ratas a una concentración similar de TiO_2 en forma de esferas y de fibras (1-2 μm de diámetro). Al examinarlos con un microscopio electrónico se observó que las células expuestas a TiO_2 en forma de fibras presentaban vacuolas y cambios en la membrana que revelaban daños y toxicidad celular. En cambio, en las células expuestas a TiO_2 en forma de esferas no se apreciaron cambios [5].

- Estructura

La cristalinidad, para los compuestos inorgánicos (como la sílice), puede contribuir a modular las propiedades toxicológicas de las nanopartículas.

- Estado de aglomeración

Las nanopartículas tienen una tendencia natural a formar **aglomerados** o **agregados** [6], de hecho las nanopartículas no suelen encontrarse aisladas.

Los aglomerados son grupos de partículas unidas mediante fuerzas relativamente débiles tipo van der Waals, electrostáticas o de tensión superficial, que pueden redispersarse por medios mecánicos. Mientras que los agregados son grupos de partículas fuertemente asociadas cuya redispersión por medios mecánicos no resulta fácil.

Estos dos fenómenos pueden cambiar el lugar de depósito de las nanopartículas en el organismo, ya que un agregado de nanopartículas se depositará en unas zonas u otras del tracto respiratorio dependiendo de su estado de agregación o aglomeración debido al distinto diámetro aerodinámico. También pueden modificar la toxicidad pues, en una estructura relativamente compacta, el área de superficie específica expuesta

El pequeño tamaño de las nanopartículas, que constituye su principal característica diferencial, les confiere unas propiedades importantes desde el punto de vista toxicológico

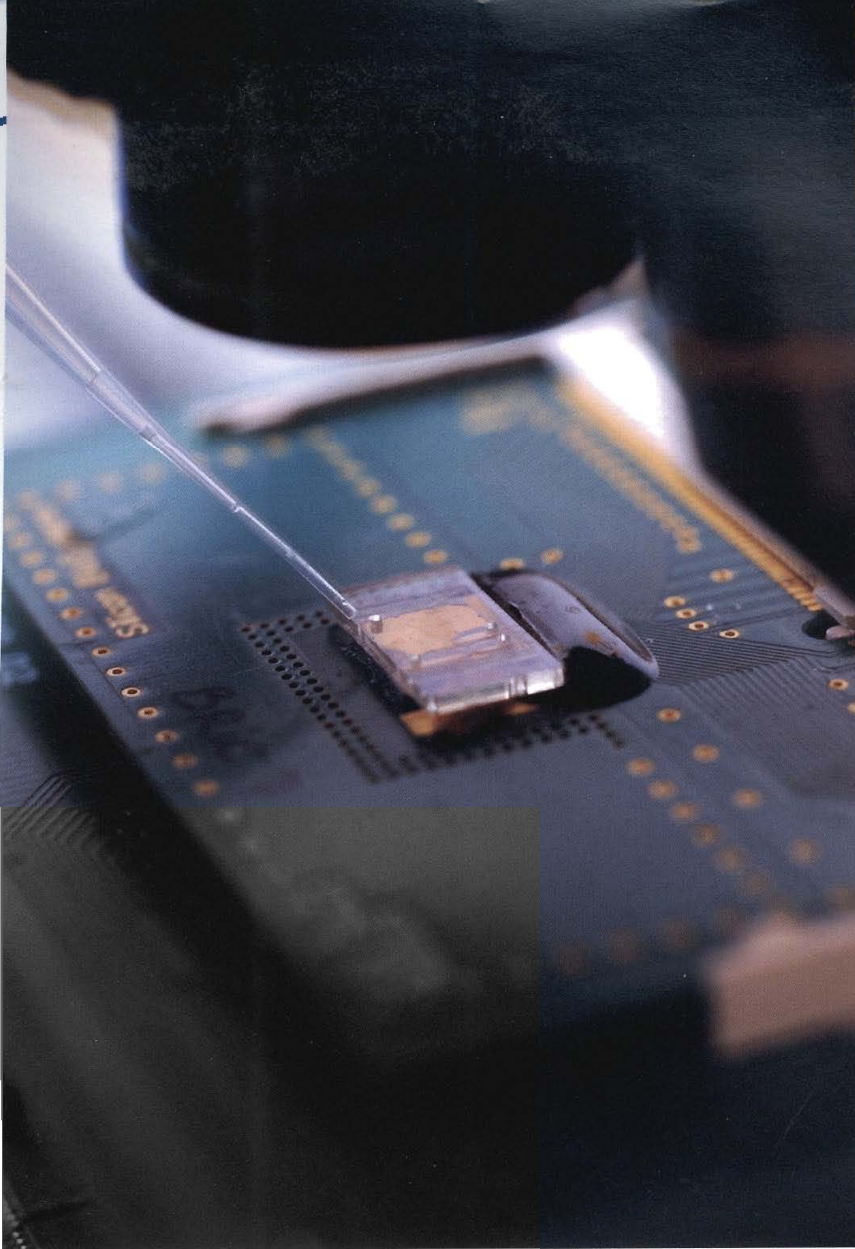
es menor teóricamente que la de una estructura abierta o tipo cadena.

TOXICOCINÉTICA

Para determinar la toxicología de las nanopartículas, es necesario conocer el modo de exposición, la vía de entrada y los procesos de adsorción, distribución y eliminación de la nanopartícula dentro del organismo.

Los procesos que sufren las partículas en el organismo son:

- Depósito y absorción de las nanopartículas mediante inhalación, contacto con la piel o ingestión.
- Distribución o translocación a los órganos a través de la sangre o el sistema nervioso.
- Metabolización.
- Eliminación total o parcial por diferentes vías.



PRINCIPALES VÍAS DE ENTRADA

Existen tres vías principales mediante las cuales los trabajadores pueden estar expuestos a nanomateriales: a) vía inhalatoria, b) vía dérmica, c) vía digestiva.

A) VÍA INHALATORIA

La vía de entrada más común de las nanopartículas al organismo es la **inhalatoria**, como ya se ha comentado anteriormente. La deposición de nanopartículas en las vías respiratorias depende del diámetro aerodinámico y del grado de agregación y aglomeración.

Las partículas entran en el organismo por vía inhalatoria y, dependiendo de su tamaño, pueden depositarse en el organismo o bien ser exhaladas. Convencio-

nalmente se consideran tres zonas de depósito en el sistema respiratorio:

- Nasofaríngea (nariz, boca, laringe y faringe).
- Traqueobronquial (tráquea y bronquios).
- Alveolar.

El porcentaje de partículas exhaladas o depositadas depende del tamaño de las mismas. Las partículas que se depositan en una de las tres regiones del tracto respiratorio se distribuyen según su tamaño. Por ejemplo, el 90% de las partículas de 1 nm de tamaño se depositan en la región nasofaríngea, mientras que solo el 10% de esas partículas se deposita en la región traqueobronquial y prácticamente ninguna en la región alveolar. Por otro lado, las partículas de 5 nm de tamaño se depositan casi en la misma proporción en las tres regiones; las de 20 nm se de-

positan mayoritariamente en la región alveolar, mientras que en las regiones traqueobronquial y torácica se depositan con aproximadamente un 15% de eficacia [7].

B) VÍA DÉRMICA

Además de los pulmones, la piel ofrece una superficie de absorción potencial, aunque no siempre permite el paso de nanopartículas. Por ejemplo, se ha comprobado que las nanopartículas de TiO_2 utilizadas en muchas cremas protectoras solares para proteger frente a las radiaciones UV, no penetran en el organismo por vía dérmica [8].

El acceso desde la dermis a la circulación linfática y sanguínea se considera probable o al menos posible. La penetración por la piel, especialmente en el caso de lesiones inflamatorias o traumáticas, es muy probable y hasta ha sido demostrada en el caso de partículas más grandes.

Características como el sudor, los poros, la irritación local (rascado, eczema...) y la flexión repetida de la piel son también factores que pueden favorecer la penetración por la piel de nanopartículas.

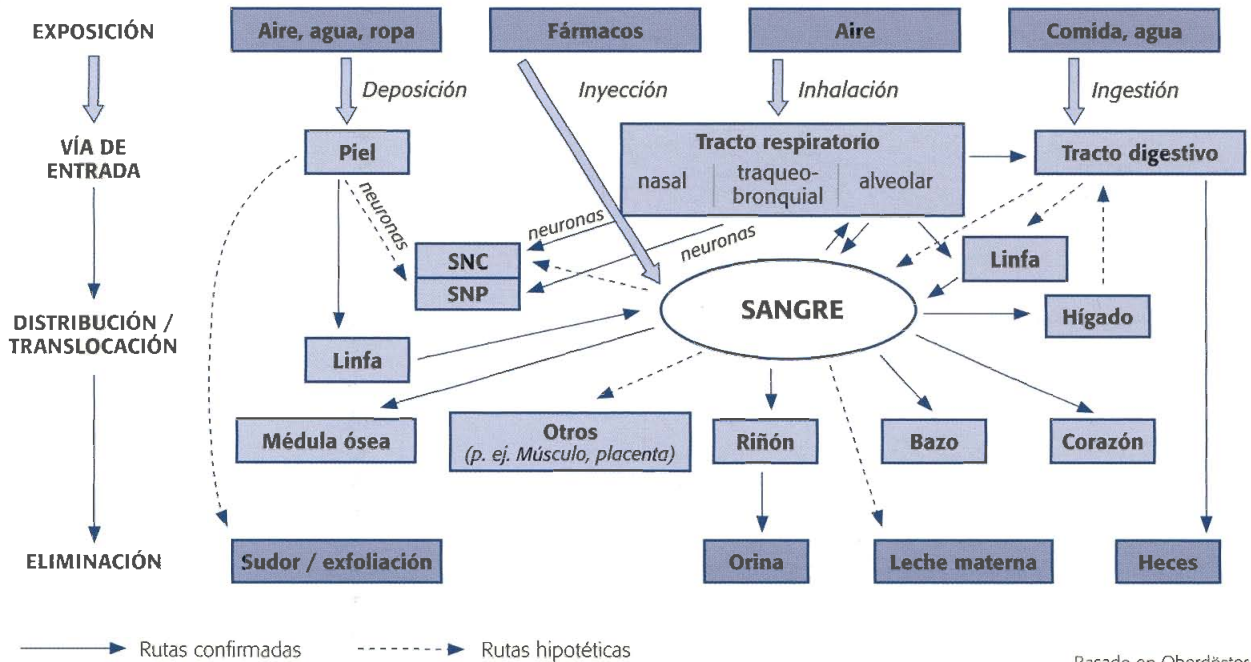
C) VÍA DIGESTIVA

La ingestión es otra ruta por la que las nanopartículas pueden introducirse en el organismo. Puede ocurrir de manera accidental, por el manejo de estas partículas al pasar de las manos a la boca por una falta de higiene o también puede acompañar a la exposición por inhalación, ya que las partículas por aclaramiento pueden pasar al sistema digestivo al tragarlas.

TRANSPORTE

Una propiedad específica de las nanopartículas es su capacidad para atra-

Figura 1 ■ Biocinética de partículas nanométricas



vesar las barreras biológicas mediante un proceso de translocación. A través del tejido pulmonar, la sangre y la linfa pueden alcanzar varios órganos como el corazón, el hígado o el bazo. Pueden llegar incluso hasta el cerebro por medio del nervio olfativo [9].

El término "translocación" se refiere a un proceso mediante el cual las nanopartículas atraviesan las barreras biológicas y pueden aparecer en otras partes del organismo distintas de las de entrada, pero manteniendo su integridad como partícula (es decir, sin que se produzca disolución).

La acumulación y la distribución de las nanopartículas por el organismo juegan un papel fundamental a la hora de que se desarrollen ciertas patologías en los órganos diana.

Una vez que las nanopartículas han penetrado en el organismo, existen distintas posibles rutas entre las que se encuentran:

- **Vía sistema circulatorio:**
Una vez que las nanopartículas han alcanzado el sistema circulatorio, pueden ser distribuidas a cualquier parte del cuerpo. El principal órgano diana es el hígado, seguido del bazo y otros órganos del retículo endotelial. Algunos estudios han demostrado la localización de nanopartículas en otros órganos como corazón y riñones.
- **Vía sistema nervioso:**
La translocación de partículas sólidas en el tracto respiratorio a través de los axones neuronales es una vía aparentemente específica de las nanopartículas. La corta distancia que existe entre la mucosa olfativa nasal y el bulbo olfativo requiere un transporte muy corto. Desde la mucosa nasal las partículas pueden migrar por los axones de las neuronas olfativas al sistema nervioso central. En las ratas, la exposición prolongada (12 días) a partículas de óxido de manganeso dio lugar a una acumulación

de manganeso en el bulbo raquídeo mayor que en los pulmones [10].

ELIMINACIÓN

En la mayoría de los casos las partículas que se depositan en las vías respiratorias son eliminadas del pulmón por medio de mecanismos de aclaramiento. Estos mecanismos pueden ser:

- **Físicos:** los mecanismos involucrados en la eliminación física difieren entre las distintas regiones del sistema respiratorio. Las nanopartículas insolubles que se depositan en las vías respiratorias superiores y el árbol traqueobronquial se eliminan principalmente por el transporte mucociliar hacia la nariz y la boca. Pueden, entonces, ser tragadas (y entrar en el sistema digestivo), o bien, ser rechazadas hacia el exterior (al estornudar o sonarse la nariz). En los alvéolos pulmonares, se encuentran unas células llamadas macrófagos que favorecen la eliminación de las nanopartículas insolubles

por un proceso llamado fagocitosis. Sin embargo, varios estudios sugieren que las nanopartículas individuales, es decir, no agregadas y no artificiales, no son eficientemente fagocitadas por los macrófagos. Se puede producir una acumulación significativa de nanopartículas en los alvéolos y una mayor interacción con las células de los mismos. Esta sobrecarga puede causar la inflamación que conduzca al desarrollo de ciertas enfermedades pulmonares.

- Químicos: disolución (para aquellas que son solubles) o fijación a los componentes de los líquidos que recubren las vías respiratorias, lo que permite su transferencia a la sangre o excreción por la orina.

Las rutas de entrada y de distribución de nanopartículas dentro del organismo han sido objeto de numerosos estudios, algunas han podido demostrarse y otras son hipotéticas y requieren mayor investigación. La figura 1 [6] resume las principales rutas de exposición, vías de entrada y procesos de distribución y eliminación en el organismo.

La aparición de nuevos materiales y tipos de nanopartículas hace necesario tener un conocimiento de los riesgos que la exposición a ellos puede suponer para la seguridad, la salud y el medio ambiente

CONCLUSIONES

La aparición de nuevos materiales y tipos de nanopartículas hace necesario tener un conocimiento de los riesgos que la exposición a dichos materiales pueden suponer para la seguridad, la salud y el medio ambiente.

Sin embargo, por el momento el estudio de los efectos toxicológicos de los nanomateriales prediseñados está en una etapa inicial, en la que parte de las consideraciones a la hora de evaluar su toxicidad vienen determinadas por conocimientos epidemiológicos y

toxicológicos sobre partículas ultrafinas. Estos conocimientos son útiles pero no puede olvidarse que los nanomateriales sintetizados presentan, en general, unas propiedades mucho más definidas de tamaño, composición, forma, etc. que las partículas ultrafinas que pueden dar lugar a importantes diferencias toxicológicas.

De hecho, por el momento no sólo son necesarios grupos dedicados al estudio de la toxicología de las nanopartículas, sino también que se definan los parámetros que es necesario caracterizar a la hora de evaluar la peligrosidad de dichos materiales. ●

■ Bibliografía ■

- [1] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2006, 'Approaches to Safe Nanotechnology: An Information Exchange with NIOSH'.
- [2] Kreyling et al. (2006): "Health Implications of Nanoparticles". *Journal of Nanoparticle Research*. 8: 543-562
- [3] INRS. Les nanomatériaux. Définitions, risques toxicologiques, caractérisation de l'exposition professionnelle et mesures de prévention. (2009).
- [4] ISO/TR 12885: Nanotechnologies. Health and Safety practices in occupational settings relevant to nanotechnologies. 2008.
- [5] Warheit D.B., Webb T.R., Reed K.L., Frerichs S., Sayes C.M. [2007]. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO2 particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology* 230:90-104.
- [6] Oberdörster, G., Oberdörster, E. (2005) "Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles". *Environmental Health Perspectives* Volume 113, Number 7, July 2005.
- [7] Ostiguy, C., (2006) 'Nanoparticles - Current Knowledge about Occupational Health and Safety Risks and Prevention Measures', Studies and Research Projects / Report R-470, IRSST Montréal.
- [8] Nanocare. Health-related Aspects of synthetic nanomaterials.
- [9] National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), 2006, 'Approaches to Safe Nanotechnology: An Information Exchange with NIOSH'.
- [10] Oberdörster, G., Sharp, Z., et al. (2004). Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal. Toxicol* 16:437-445.