



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE MEDICINA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**LOS NANOMATERIALES EN EL SECTOR DE LA
ASISTENCIA SANITARIA: RIESGOS PROFESIONALES Y
PREVENCIÓN**

**NANOMATERIALS IN THE HEALTHCARE SECTOR:
OCCUPATIONAL RISKS AND PREVENTION**

Autor: Laura de la Torre Saavedra

Director/es:

Mónica López Fanarraga

Lorena García Hevia

Santander, Junio 2016

INDICE

1. NANOMEDICINA Y NANOMATERIALES

1.1.	<i>¿Qué son los nanomateriales?</i>	5
1.2.	<i>Nanomateriales en la asistencia sanitaria</i>	6

1.2.1.	Potenciales aplicaciones de la nanomedicina	6
---------------	----------------------------------------------------	----------

1.2.1.1.	Nanomedicina en el diagnóstico
1.2.1.2.	Chips array para diagnóstico <i>in vitro</i>
1.2.1.3.	Nanotransportadores de medicamentos
1.2.1.4.	Nanopartículas en inflamaciones e infecciones
1.2.1.5.	Nanopartículas en vacunas
1.2.1.6.	Nanocirugía
1.2.1.7.	Nanomedicina en medicina regenerativa

1.2.2.	Nanomateriales más utilizados y sus propiedades	8
---------------	--------------------------------------------------------	----------

1.2.2.1.	Liposomas
1.2.2.2.	Micelas
1.2.2.3.	Emulsiones
1.2.2.4.	Nanomateriales de carbono
1.2.2.5.	Quantum dots
1.2.2.6.	Dendrímeros
1.2.2.7.	Nanopartículas solidas lipídicas
1.2.2.8.	Nanopartículas de cerámica
1.2.2.9.	Nanopartículas metálicas
1.2.2.10.	Nanopartículas de oro
1.2.2.11.	Nanopartículas de plata

2. RIESGOS

2.1.	<i>Vías de entrada</i>	14
-------------	-------------------------------	-----------

2.1.1.	<i>Inhalación</i>
2.1.2.	<i>Ingestión</i>
2.1.3.	<i>Dérmica</i>
2.1.4.	<i>Parenteral</i>

2.2.	<i>Características de los nanomateriales que aumentan su riesgo</i>	15
-------------	----------------------------------------------------------------------------	-----------

2.2.1.	<i>Tamaño</i>
2.2.2.	<i>Superficie</i>
2.2.3.	<i>Cubierta química</i>
2.2.4.	<i>Componentes químicos</i>

2.2.5. Dosis		
2.3.	<i>Estimación de riesgos</i>	16
2.4.	<i>Riesgos de los nanomateriales para los trabajadores sanitarios</i>	19
2.5.	<i>Sistemas y órganos más susceptibles de ser dañados</i>	20
2.6.	<i>Nanomateriales con elevada toxicidad</i>	22
2.6.1. Dióxido de titanio		
2.6.2. Nanotubos de carbono		
2.6.3. Nanopartículas de plata		
2.6.4. Nanopartículas de oro		

3. PREVENCIÓN

3.1.	<i>Formas de prevención recomendadas</i>	24
3.1.1. Eliminación y sustitución		
3.1.2. Controles técnicos		
3.1.3. Límites de exposición ocupacionales		
3.1.4. Medidas organizativas y equipos de protección personal		

4. CONCLUSIONES

RESUMEN

La nanomedicina aplica la nanotecnología al campo de la medicina con fines diagnósticos, preventivos y terapéuticos. Para ello utiliza nanomateriales (materiales con al menos una de sus dimensiones a escala nanométrica), los cuales poseen debido a su pequeño tamaño, distintas propiedades a los materiales más grandes, y por ende, diferentes riesgos y formas de prevención adecuadas. El uso de los nanomateriales ha aumentado considerablemente en los últimos años, al igual que los estudios que se han realizado sobre los mismos, sin embargo estos estudios no han sido suficientes para determinar con exactitud los posibles efectos perjudiciales que los nanomateriales pueden tener sobre las personas y en especial sobre el personal sanitario.

A lo largo de esta revisión se realiza un análisis de la información recogida hasta el momento acerca de los nanomateriales en el ámbito sanitario, tanto la exposición a los mismos, como los riesgos para la salud de las personas y su posible prevención.

Palabras clave: Nanomedicina, nanomateriales, riesgos, prevención.

ABSTRACT

Nanomedicine applies nanotechnology to the healthcare sector for diagnostic, preventive and therapeutic purposes. Nanomedicine uses nanomaterials, materials with at least one dimension at the nanoscale. Nanomaterials have different properties to the larger materials due to their small size and therefore different risks and appropriate forms of prevention. The use of nanomaterials has increased considerably in recent years, as studies have been done on them, but these studies have not been sufficient to determine the potential adverse effects that nanomaterials can have on people.

During this review an analysis of the information about nanomaterials in healthcare is done, including exposure, risks to the health and their possible prevention.

Keywords: Nanomedicine, nanomaterials, risks, prevention.

1. NANOMEDICINA Y NANOMATERIALES

1.1 ¿Qué son los nanomateriales?

Los nanomateriales, como su propio nombre indica son materiales que tienen al menos una de sus dimensiones a escala nanométrica (entre el 1 y los 100 nanómetros). Pueden ser tanto naturales como derivados de las actividades del hombre, además de aquellos fabricados y comercializados específicamente para la asistencia sanitaria.

Los nanomateriales fabricados pueden proceder de diferentes materiales como el carbono o el titanio, así como de metales óxidos, como el zinc, el hierro, el oro, el circonio, el cadmio, la plata, el selenio, etc. Muchos de estos materiales son incluidos en la llamada bionanotecnología que aprovecha el conocimiento de la biología molecular para construir máquinas a escala nanométrica. Algunos ejemplos de estos son los biochips; los sistemas de liberación de fármacos; genes, virus y proteínas sintéticos, etc. (1)

La nanomedicina, la cual aplica la nanotecnología al campo de la medicina, utiliza estos nanomateriales para el diagnóstico, prevención y tratamiento de diversas enfermedades, así como para mejorar el conocimiento de su fisiopatología. (2) Sin embargo, pese a sus grandes ventajas, el ámbito de los nanomateriales avanza con mayor rapidez que el conocimiento sobre sus efectos en el cuerpo humano y el establecimiento de medidas preventivas para los mismos. El problema principal es que sus propiedades, que tan aptos los hacen para su uso, pueden suponer un riesgo para la salud. Los nanomateriales tienen un ratio de superficie-volumen muy elevado, lo que implica que una alta proporción de sus átomos se encuentren en la superficie y, por tanto, sean más reactivos, provocando ambos efectos, tanto aquellos buscados como los nocivos. Además, pueden no solo actuar en la zona expuesta, sino ser transportados por el torrente sanguíneo, y desde ahí atravesar membranas, provocando efectos en órganos más protegidos y alejados.

Los nanomateriales son muy difíciles de analizar debido a su tamaño, por lo que precisan la generación de nuevos métodos analíticos. A esto se suma que tras la administración *in vivo* sus propiedades pueden diferir de aquellas vistas en la administración *in vitro* habiendo la posibilidad de que aparezcan efectos tóxicos no detectados en estos ensayos. (1)

1.2 Nanomateriales en la asistencia sanitaria

1.2.1 Potenciales aplicaciones de la nanomedicina

A continuación, se exponen las aplicaciones más importantes de la nanomedicina

1.2.1.1 Nanomedicina en el diagnóstico

El diagnóstico precoz es especialmente útil en la prevención secundaria y tratamiento de las enfermedades, sobre todo en el caso del cáncer. La ventaja de los nanomateriales respecto a otras herramientas utilizadas en el diagnóstico radica principalmente en su mayor sensibilidad y especificidad. Un claro ejemplo de ello es su uso como contraste en las resonancias magnéticas, ya que se precisa una menor cantidad del mismo que la necesaria con otros productos (son un ejemplo de nanomateriales usados como contraste los dendrímeros basados en gadolinio; o las partículas de óxido de hierro, que pueden generar una mayor señal). (3)

Otra ventaja de los nanomateriales en las pruebas de imagen es que estos pueden ser redireccionados y concentrados en los sitios de interés, pudiendo aprovecharse este hecho para su uso en la resonancia magnética o la tomografía computarizada. Un ejemplo es el tratamiento de células madre *in vitro* con nanopartículas magnéticas que pueden luego introducirse en el cuerpo y llegar a localizaciones específicas con la ayuda de un imán.

Existen también estudios con nanopartículas magnéticas en los que al cubrir estas de anticuerpos y fragmentos de DNA pueden utilizarse para detectar cientos de proteínas en muestras de pacientes. Ejemplos de estos estudios son los que realizaron Bhalgat et al en 1998, donde utilizaron nanopartículas para detectar el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en el carcinoma epidermoide; o Nam et al en el 2003 en el que hicieron lo mismo pero aplicado al antígeno prostático específico (PSA). (4)

1.2.1.2 Chips array para diagnóstico *in vitro*

Diagnóstico *in vitro* que permite la detección no invasiva, precoz y precisa de los marcadores de las enfermedades en los procedimientos de screening. (4)

1.2.1.3 Nanotransportadores de medicamentos

Este uso se basa en su pequeño tamaño, lo que les permite atravesar membranas y capilares. Por otro lado, los nanomateriales pueden ser diseñados para atrapar, encapsular o unir moléculas que mejoren la solubilidad, absorción y estabilidad de los

fármacos, permitiendo así evitar el sistema retículo-endotelial, y por lo tanto protegiéndolos de su inactivación. (4)

Una de las principales utilidades es el diseño de fármacos que permitan actuar dirigidamente contra células, aumentando así la especificidad del tratamiento, lo que podría reducir los efectos secundarios en los pacientes. Esto es especialmente importante en el tratamiento del cáncer. (5) Aunque la quimioterapia es la principal arma contra esta enfermedad, su inespecificidad provoca grandes efectos adversos sistémicos. En este aspecto los nanomateriales presentan ventajas ya que pueden llegar a actuar de forma específica contra el tumor acumulándose únicamente en las células dañadas, y por lo tanto, reduciendo estos efectos perjudiciales. (4) Para diseñar estos nuevos fármacos es necesario tener en cuenta una serie de factores imprescindibles como son la incorporación y liberación de los propios fármacos, la formulación estable, la biocompatibilidad, la biodistribución y la funcionalidad. Además para un correcto tratamiento no sólo es importante la liberación del fármaco si no lo que le ocurre a los nanomateriales dentro de las células. Normalmente éstos acaban degradándose en el interior de endosomas o lisosomas; sin embargo para que su acción resulte eficaz es necesario que el fármaco se libere en el citosol. Características químicas como la carga han demostrado ser fundamentales en estos procesos de absorción y degradación en el interior de las células. Por tanto, la modificación de la superficie de los nanomateriales parece una buena estrategia para intensificar las utilidades y propiedades de los mismos. (6)

La mayoría de estudios realizados hasta día de hoy han utilizado los nanomateriales como plataformas para la liberación de fármacos de forma dirigida. De hecho, el primer nanomaterial aprobado en EEUU fue la doxorubicina liposomal (DOXIL) que disminuye la toxicidad cardíaca gracias a la cubierta liposomal a la que se somete a la doxorubicina. Una vertiente más reciente que se está empezando a investigar es la utilidad de los nanomateriales en el diagnóstico, es decir, la utilización de nanomateriales que permitan el diagnóstico y el tratamiento simultáneo, como ya ocurre en ciertos procedimientos de la medicina nuclear. Este aspecto puede suponer avances tanto en el campo oncológico como en la arterioesclerosis y sus efectos neurovasculares y cardiovasculares. (7)

1.2.1.4 Nanomateriales en inflamaciones e infecciones

Las nanopartículas de plata y las nanopartículas de óxido de hierro han sido estudiadas como agentes antimicrobianos y antiinflamatorios; además de como trazadores en pruebas de imagen. (4)

1.2.1.5 Nanomateriales en vacunas

Otro uso recientemente investigado es el de las vacunas, ya que se ha demostrado que los nanomateriales pueden ser utilizados como sistema de liberación de antígenos de forma controlada. Además los nanomateriales poseen propiedades inmunogénicas

que pueden favorecer la respuesta inmune. Estos efectos combinados suponen un gran avance en el uso de nanomateriales en vacunación y medicina preventiva. (4)

1.2.1.6 Nanocirugía

Gracias a la nanocirugía se pueden manipular estructuras celulares a nanoescala pudiendo llegar incluso a seccionar una parte de una célula, lo que conllevaría la posibilidad de extraer ciertas organelas sin dañar el resto de la célula.

Las nanopartículas fluorescentes a su vez, poseen la capacidad de actuar dirigidamente contra los tumores y permitir una escisión con márgenes libres y menor daño de tejidos sanos adyacentes. (4)

1.2.1.7 Nanomateriales en medicina regenerativa

El uso de nanomateriales puede ayudar a la regeneración y reparación de tejidos y órganos dañados con mínimo tejido cicatricial y completa funcionalidad. Esto es especialmente útil en el hueso y en la piel, aunque también se pueden utilizar en la reparación de lesiones nerviosas. (4)

1.2.2 Nanomateriales más utilizados y sus propiedades

Profundizando algo más en los nanomateriales más prometedores o más utilizados, a continuación se puede ver una relación de los mismos y sus características principales

1.2.2.1 Liposomas

Son un tipo de nanomaterial compuesto por una bimembrana lipídica con un interior acuoso. Pueden dividirse en aquellos con una sola capa o con varias. La ventaja de los liposomas se basa en su capacidad de aumentar la vida media de los fármacos encerrados en su estructura, reduciendo la actividad del sistema retículo endotelial. Los liposomas poseen la capacidad de atravesar los espacios intersticiales que rodean a los tumores sin que se elimine el fármaco. Esto es importante porque liposomas de 100-200 nm pueden llegar a penetrar en la vasculatura tumoral, provocando el aumento de la concentración del fármaco dentro del tumor. Numerosas formulaciones liposómicas unidas a agentes anticancerígenos parecen ser eficaces y menos tóxicas que los quimioterápicos aplicados por si solos ya que la bicapa lipídica protege al fármaco de la degradación y a los tejidos sanos de la exposición cuando se encuentran en la circulación sistémica. De hecho, ya existen varias formulaciones que se utilizan como tratamientos contra el cáncer, en infecciones, etc. Dos ejemplos son: la anfotericina B y la doxorubicina. (4)

Como ya se ha comentado previamente, el primer liposoma (aprobado en 1995) fue el DOXIL que consiste en doxorubicina encapsulada en un liposoma para su uso como quimioterápico en el cáncer de ovario. Esta formulación tiene los mismos efectos antineoplásicos pero reduciendo la toxicidad cardíaca. Los lípidos de los liposomas pueden contener más de un fármaco de forma que pueden servir para el tratamiento y el diagnóstico simultáneo ya sea por partículas magnéticas o por la unión de anticuerpos monoclonales. (2)

1.2.2.2 Micelas

Construcción de polímeros basados en lípidos con una capsula hidrofóbica-hidrofílica. Son más pequeñas que los liposomas y, por tanto, capaces de llegar a zonas menos accesibles que estos últimos. Algunos polímeros, como el polietilenglicol (PEG), se han utilizado para sintetizar PEGasys (usado para el tratamiento de hepatitis B y C crónicas) y PEGintron (para el tratamiento de hepatitis C crónica) que se conjugan con interferón para evitar su rápida degradación *in vivo* lo que permite reducir el número de inyecciones que precisa el paciente. (2)

Las micelas pueden proteger a los fármacos de los procesos de degradación, aumentar su solubilidad y permitir una liberación dirigida de los mismos, evitando su opsonización y procesamiento por el sistema retículo-endotelial. Después de la administración intravenosa, su distribución en los tejidos y aclaramiento se ajusta mejor que la de los fármacos administrados por si solos. Las micelas pueden utilizarse también en suspensiones para los ojos, lo que neutraliza su rápida eliminación y aumenta la duración de su efecto. (8)

1.2.2.3 Emulsiones

Consisten en mezclas de agua y aceite estabilizados con surfactantes, lo que les permite mantener su tamaño y forma. Las emulsiones pueden dividirse en microemulsiones (entre 100-250 nm) liberadoras de fármacos y nanoemulsiones (menos de 100 nm) liberadoras de fármacos, dependiendo del tamaño de las partículas de aceite. Actualmente ya existen ciertos compuestos comercializados (Sandimmune, Neoral). (8)

1.2.2.4 Nanomateriales de carbono

Los más utilizados en medicina son los fullerenos y los nanotubos de carbono que tienen gran conductibilidad y fuerza, y están constituidos por una capa de granito envuelta para formar un cilindro. Dentro de los nanotubos existen además varias clases entre las que destacan: los que poseen una sola capa (del inglés *Single-walled Carbon Nanotubes*, SWCNT) y los que poseen varias (del inglés *Multiple-Walled Carbon Nanotubes*, MWCNT). (9)

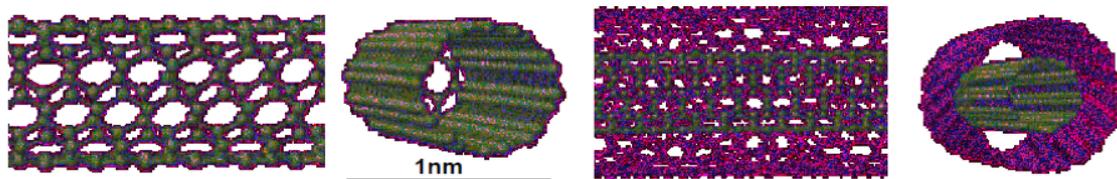


Figura 1. Estructura de los SWCNT y de los MWCNT. (9)

Los fullerenos han demostrado ser muy útiles como contraste en las resonancias magnéticas, como tratamiento en los procesos degenerativos eliminando radicales libres y como liberador de fármacos quimioterápicos.

Una novedosa aplicación que comienza a investigarse es la utilización de nanotubos de carbono en la neurología. Sus propiedades hacen que sean muy similares a los canales iónicos y los elementos del citoesqueleto neuronal (principalmente por su conductividad) lo que abre una puerta para su utilización en estimulación, crecimiento, supervivencia y diferenciación neuronal. En su estudio Chen and Hsiue describen que gracias a sus propiedades los nanotubos MWCNT facilitan la absorción de proteínas de superficie y, por tanto, la absorción de factores de crecimiento, propiciando un ambiente apropiado para la diferenciación neuronal.

Por otro lado, los nanotubos de carbono han demostrado ser útiles también en el tratamiento del cáncer gracias a su capacidad para encapsular fármacos, ser capaces de atravesar membranas y aumentar la absorción del fármaco por parte de las células diana. (10)

Por último, otros muchos estudios han descrito la efectividad de los nanotubos de carbono como agentes antimicrobianos, siendo su tamaño uno de los factores más determinantes en la inactivación de microorganismos. La actividad antimicrobiana se produce inactivando el crecimiento, afectando a la cadena respiratoria, inhibiendo el metabolismo energético, interaccionando con la membrana celular, formando agregados entre las células de los microorganismos y las nanopartículas e induciendo la destrucción de la membrana. (11)

1.2.2.5 Quantum dots

Son nanomateriales inorgánicos compuestos por una capa externa de zinc sulfato y un núcleo de cadmio y selenio que actúa como semiconductor de cristales. Una de sus propiedades más características es que pueden adaptarse a la fluorescencia con diferentes colores o longitudes de onda dependiendo de los materiales o del tamaño de los cristales empleados. Por otro lado son capaces, no solo de absorber luz y ajustar sus emisiones, si no que poseen una larga vida media de fluorescencia. Esto permite que la excitación y la emisión de luz permanezcan separadas y no se solapen, siendo la eficacia de la señal emitida la máxima posible. (12)

1.2.2.6 Dendrimeros

Son polímeros ramificados con una forma y superficie determinada, con un núcleo hidrofóbico y una cubierta hidrofílica formando una especie de micela. Son muy caros de producir y limitados en sus usos médicos, sin embargo, se están estudiando como posible herramienta contra el VIH (en forma de antivirales intravaginales). Estos dendrímeros parecen además mejorar la liberación de doxorubicina y otros fármacos citotóxicos antitumorales reduciendo su concentración en células sanas. A pesar de estas utilidades parece que los dendrímeros causan toxicidad hemolítica. (8) (9)

1.2.2.7 Nanopartículas sólidas lipídicas

Se han desarrollado recientemente como alternativa a los liposomas debido a su mayor estabilidad, liberación modulada de los fármacos, bajo coste y fácil fabricación y síntesis. Sin embargo, no se pueden ignorar las desventajas que conllevan, como son la expulsión de los fármacos después de la recristalización; una capacidad limitada para el transporte de fármacos dependiendo de la solubilidad de los mismos en la fase aceitosa y el elevado contenido de agua de la dispersión. Una gran variedad de sustancias como péptidos y proteínas pueden ser conjugados con las nanopartículas sólidas lipídicas para aumentar sus propiedades farmacocinéticas y sus formas de administración. (8)

1.2.2.8 Nanopartículas de cerámica

Son sistemas inorgánicos con poros que se utilizan como vectores. Se han utilizado nanopartículas de cerámica con sílice, titanio y aluminio en terapias contra el cáncer. Sin embargo, estas no son biodegradables, con lo que pueden acumularse en el cuerpo y provocar severos efectos adversos. (8)

1.2.2.9 Nanopartículas metálicas

Agentes supermagnéticos recubiertos de compuestos que inhiben la agregación y favorecen la estabilidad. (8)

Las partículas magnéticas son prometedoras tanto en diagnóstico como en tratamiento debido a su capacidad de señalar la localización de una lesión y posteriormente liberar el fármaco en el sitio justo gracias a sus propiedades magnéticas. En las últimas décadas, las nanopartículas de óxido de hierro supramagnéticas (USPION) han adquirido especial relevancia en el diagnóstico por imagen debido a que sirven tanto para la secuencia T1 como para la secuencia T2 de la resonancia magnética; además de que son capaces de generar señal durante más tiempo y de que pueden utilizarse en pacientes con daño renal. (9)

Un ejemplo del uso de las nanopartículas metálicas se muestra en la siguiente imagen:

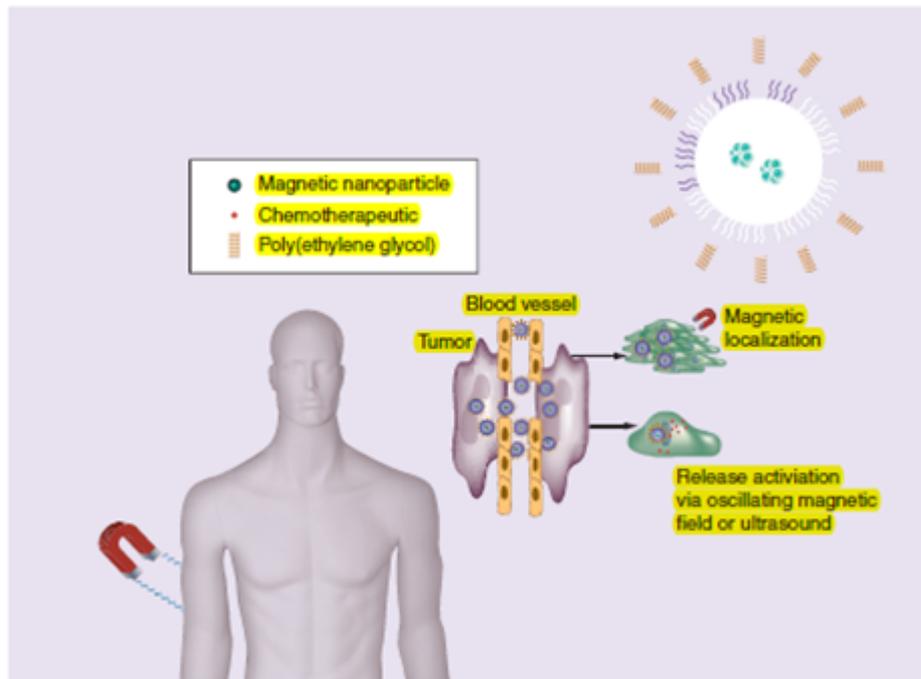


Figura 2. Imagen de un paciente con un tumor en el brazo. El paciente pesa 70 Kg, el tumor mide 2 cm y pesa 1 gr. Si el paciente se tratase con quimioterapia convencional, 70.000 gr de la superficie corporal se expondrían a la toxicidad de los quimioterápicos (99,9% de las células), exceptuando las células del SNC. Con una terapia dirigida la situación es la contraria. El procedimiento sería: el fármaco se cargaría en una estructura de nanopartículas como; por ejemplo, los liposomas; incluyendo partículas magnéticas (por ejemplo basadas en hierro). Los vectores son construidos de tal manera que se disuelven a temperaturas mayores de 42 °C. Estas nanopartículas se introducen de forma intravenosa. Se coloca un imán en la piel cerca del tumor. Pasado cierto tiempo (unas horas), la mayoría de las nanopartículas se habrán acumulado en el tumor. Utilizando microondas, la temperatura del tumor se eleva por encima de los 42 °C, provocando que las nanopartículas se disuelvan. Así los fármacos activos son liberados, exponiendo las células tumorales a grandes concentraciones del fármaco. Las células sanas se protegen de estos efectos evitando lo efectos adversos en médula ósea, membranas mucosas y piel. Existe un efecto sinérgico al utilizar hipertermia para disolver el vector: la mayoría de células malignas son más susceptibles a temperaturas elevadas que las células sanas. A 43°C, la mayoría de células malignas se dañan irreversiblemente, mientras que las células sanas se recuperan. (2)

1.2.2.10 Nanopartículas de oro

Partículas con un núcleo eléctrico revestido de una fina capa de oro. Son muy útiles para ser utilizadas en las pruebas de imagen y en terapias dirigidas. En terapia dirigida destacan en el tratamiento de tumores cerebrales malignos gracias a la termoablación y la liberación de fármacos como doxorubicina. Normalmente, se introducen de forma intravenosa, viajando hasta la ubicación del tumor donde se acumulan. Se ha demostrado además que son útiles en radioterapia debido a su gran absorción

fotoeléctrica y sus electrones formados por los rayos X y gamma. Aún así la toxicidad del oro no es bien conocida. (9)

1.2.2.11 Nanopartículas de plata

Tienen un gran efecto antibacteriano de amplio espectro e incluso sobre microorganismos resistentes a antibióticos. Un ejemplo de este efecto fue descrito por Li et al que encontraron mayor efecto antimicrobiano contra *E.coli* cuando la amoxicilina se combinada con las partículas de plata que cuando se aplicaba sola.

Otra utilidad por su efecto antimicrobiano se ha visto en el recubrimiento de válvulas protésicas y stents con nanopartículas de plata ya que se reducen las infecciones y los efectos trombóticos. Así mismo también pueden utilizarse en la fabricación de catéteres, tanto vasculares como neuronales, para reducir las posibles infecciones derivadas de su uso.

Además de los efectos antimicrobianos de las nanopartículas de plata se han observado propiedades antiinflamatorias en un estudio en humanos en el que se aplicaban apósitos con nanopartículas de plata apreciándose una mayor rapidez en la curación de úlceras en las piernas, no solo al evitar la sobreinfección, sino también al reducir la inflamación. Este efecto podría explicarse gracias a que las nanopartículas de plata reducen la liberación de citoquinas y metaloproteinasas en la matriz, disminuyendo por lo tanto la infiltración de linfocitos y mastocitos e induciendo la apoptosis de células inflamatorias.

Otro uso a destacar es en el campo del diagnóstico: Zhou et al desarrollaron un array con nanopartículas de plata que era capaz de detectar p53 en suero en pacientes con tumores de cabeza y cuello y carcinomas escamosos. (13)

2. RIESGOS

2.1 Vías de entrada

Las vías por las que un nanomaterial puede introducirse en el cuerpo son las siguientes:

2.1.1 Inhalación

Es la vía más común, lo cual tiene sentido, dado que por su reducido tamaño los nanomateriales pueden propagarse por el aire. Una vez en el pulmón, pueden atravesar el epitelio llegando a los vasos sanguíneos y desde estos al resto de tejidos.

El pulmón puede dañarse por la combustión de los nanomateriales, lo que provoca estrés oxidativo activándose la síntesis de proteínas pro-inflamatorias. (4)

2.1.2 Ingestión

Otra forma de entrada es el tracto gastrointestinal, generalmente no por ingestión directa sino por descuidos una vez se han manipulado nanomateriales con las manos o por contaminación de alimentos o agua. Desde el tracto gastrointestinal el nanomaterial puede llegar a la circulación sistémica y desde esta a cualquier órgano. Recientemente se ha demostrado que las nanopartículas de cobre administradas por vía oral provocan daños en hígado, riñón y bazo de ratones. (4)

2.1.3 Dérmica

Esta vía aun está en estudio. Se cree que la piel intacta protege de los efectos de los nanomateriales mientras que no sería así si esta presentara alguna patología que la hiciera más permeable. A pesar de que la absorción sería menor que en los dos casos anteriores es necesaria la vigilancia también de esta vía.

2.1.4 Parenteral

En el caso de accidentes como pinchazo involuntario con una aguja.

2.2 Características de los nanomateriales que aumentan su riesgo

- **Tamaño:** para una partícula química, los dos factores más importantes son el tamaño y la composición. Una reducción del tamaño provoca un aumento de su superficie, y por tanto de su absorción, por lo que se han realizado muchos estudios relacionando estas entidades que han concluido varios puntos:
 - Nanopartículas menores de 100 nm son absorbidas por las células del intestino, pero no así las partículas más grandes de 300 nm.
 - La absorción de las nanopartículas de 100 nm es mayor en los órganos linfáticos que en el intestino.
 - Solamente las partículas menores de 500 nm pueden alcanzar el sistema circulatorio.
- **Superficie:** Se observan dos efectos cuando se reduce a escala nanométrica el tamaño de una partícula o material:
 - a) un incremento muy importante de su área superficial relativa
 - b) un incremento muy importante del número de átomos en su superficie

En estudios *in vitro* se ha demostrado que las nanopartículas tienen mayor poder destructivo y efectivo que las partículas mayores debido a que su superficie, tendencia a conjugarse y energía estable son mayores. (14)
- **Cubierta química:** Geiser et al estudiaron la interacción entre la cubierta química de las partículas y el surfactante pulmonar y observaron que las nanopartículas se sumergían en este último una vez que llegaban a los alveolos. Esto se produce gracias al propio surfactante que disminuye temporalmente su tensión superficial al contacto con las nanopartículas. Por ello, los estudios del grado de hidrofobia o hidrofília de la superficie de los nanomateriales pueden llegar a ser cruciales para el estudio de la toxicidad. Se ha observado que las partículas hidrofóbicas se absorben en mayor proporción que las hidrofílicas.
- **Componentes químicos:** los componentes químicos de las partículas de superficie son fundamentales en los efectos de los nanomateriales, ya que pueden reaccionar con distintos sustratos. Así mismo, la modificación de estos componentes puede reducir la toxicidad.
- **Dosis:** a mayor dosis, mayor riesgo de toxicidad.

Como consecuencia de estas propiedades los nanomateriales provocan un aumento de la producción de radicales libres y por lo tanto del estrés oxidativo, lo que conduce a inflamación, destrucción celular y toxicidad genética. (15)

2.3 Estimación de riesgos

Ya se ha visto que una de las principales desventajas de los nanomateriales es la falta de información, lo que dificulta una adecuada evaluación del riesgo y una toma de medidas específicas. Por lo tanto, lo principal de cara a plantear estrategias es la recolección de datos sobre los nanomateriales. La estimación de los riesgos debe tener en cuenta una serie de puntos básicos:

- Identificación de todos los posibles escenarios de contaminación durante todo el proceso de fabricación, utilización y eliminación de los nanomateriales.
- Definir una base de datos con toda la información
- Verificar si los escenarios necesitan una investigación más profunda
- Si los riesgos no pueden controlarse, se debe especificar el tipo de información más adecuada para estimar el riesgo y como conseguirla. Los datos que falten deben ir obteniéndose de forma escalonada empleando herramientas más sencillas al comienzo y más complicadas según se vaya precisando. (16)

Uno de los pocos protocolos publicados hasta ahora es la estrategia de estimación del riesgo **MARINA** (del inglés *Managing Risk of Nanoparticles*) que se compone de dos fases con cuatro pilares básicos cada una: la primera fase es la composición del problema y la segunda fase la estimación del riesgo. Ambas fases se componen de tres pilares de recogida de información y un pilar de cálculo del riesgo. Para que este proceso funcione son necesarios los datos sobre las propiedades físico-químicas de los nanomateriales.

❖ Fase I:

- Composición del problema: el objetivo de la fase I del programa MARINA es identificar los escenarios de riesgo a lo largo del ciclo vital de los nanomateriales para comprobar si la exposición a dichos escenarios pueden provocar efectos adversos en la salud. Así mismo, se pretende definir la información necesaria para la fase II. La fase I se divide a su vez en otras dos: la evaluación de datos y la identificación de los escenarios de riesgo, para lo que es necesario definir unos datos mínimos que contengan las propiedades físico-químicas de los nanomateriales a estudio. Estos datos necesarios incluyen los efectos locales que pueden tener los nanomateriales, la absorción, acumulación e inmunotoxicidad.
 - Primer paso: evaluación de datos. Los datos disponibles deben ser evaluados ampliamente, pero ya se da por hecho que muchos de los nanomateriales serán de nueva síntesis, por lo que solamente los datos básicos estarán disponibles, que serán la base sobre la que se trabaja. Generalmente, todos los posibles escenarios de exposición desde la síntesis, pasando por la formulación y acabando por el uso y la eliminación, deben ser identificados y agrupados según la vía de exposición (respiratoria, oral, dermatológica, etc.). Además, las propiedades físico-químicas dependen del tipo de exposición.

- Segundo paso: identificación de escenarios de riesgo. Estos escenarios se identifican gracias a los datos recogidos con anterioridad. Los criterios utilizados para esta identificación incluyen la probabilidad de liberación de nanomateriales y, por tanto, su exposición, así como su concentración esperada, dosis, propiedades físico-químicas, frecuencia de exposición y su duración. En la mayoría de los casos, esta fase identificará más de un posible escenario y proporcionará la guía necesaria para la obtención de información necesaria para la fase II. En caso de identificar nuevas exposiciones para nanomateriales ya evaluados, el primer paso es determinar las similitudes y diferencias entre el nuevo escenario y los datos ya disponibles para comprobar si es posible utilizar esa información en esos nuevos escenarios.

❖ Fase II: evaluación del riesgo.

- Proceso de evaluación del riesgo reiteradamente. Este consiste en cuatro pasos:

- a) Caracterización del riesgo incluyendo opciones para su manejo. Evaluación de los posibles riesgos utilizando las herramientas explicadas en los pilares, en caso de no poder hacer eso se pasaría al siguiente paso: definir los datos necesarios.

En este paso se decide si los datos disponibles son suficientes para la valoración adecuada del riesgo especificado en la fase I. Por lo tanto, se puede llegar a cuatro puntos:

1. Los datos son insuficientes para llegar a una conclusión con la suficiente certeza, por lo que se iría al paso b: definir los datos necesarios.
2. Se tienen datos suficientes y se observa que los posibles daños son desdeñables por lo que se iría al paso de finalización. (ver la figura 3)
3. Los datos disponibles son válidos y suficientes y existe un riesgo pero no medidas adecuadas para manejarlos. Esto conllevaría un replanteamiento de la actuación en ese nanomaterial en concreto. Aún así los datos pasarán al proceso de finalización.
4. Los datos son suficientes, existe un riesgo y medidas adecuadas para manejarlo, por lo que no se precisarían investigaciones más profundas. Pero podría concluir que son necesarios más datos para conocer en profundidad esas medidas, por lo que haría que comenzara otro ciclo de evaluación.

- b) Definir los datos necesarios: se basa en identificar los datos que no están disponibles y son necesarios y como deben obtenerse así como definir aquellos datos prescindibles. Esta información puede servir a distintos propósitos como generar nueva información, evaluar las medidas de control, etc. y las herramientas para conseguirla también son variadas. La información de la exposición puede obtenerse a través de distintos modelos o con medidas directas. En otros casos, lo mejor es obtener más información sobre las propiedades físico-químicas (más de la obtenida en la fase I) para conocer la posibilidad de que varios nanomateriales compartan características.
- c) Recopilación de los datos: unión de todos los datos disponibles u obtenidos a través de las herramientas ya citadas.
- d) Evaluación de datos obtenidos en el procedimiento junto con los datos ya disponibles anteriormente.

Si a pesar de todos estos pasos en la evaluación, no se puede concluir adecuadamente los riesgos derivados de los nanomateriales, se debería volver a realizar una evaluación más profunda y con herramientas más sofisticadas y específicas, repitiendo el proceso las veces que sean necesarias para obtener un riesgo correctamente definido.

- ✓ Proceso de finalización: en esta fase los resultados obtenidos durante todo el proceso son recopilados y se establecerá una conclusión, incluyendo la integración de los distintos riesgos identificados. Por otro lado, una vez que se ha identificado el riesgo para un nanomaterial, se evaluará si puede ser extrapolado a otro, aunque deben tener en cuenta las distintas propiedades físico-químicas de los distintos nanomateriales.

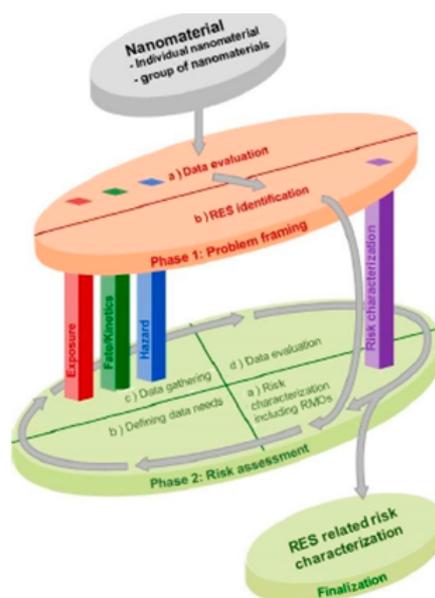


Figura 3. Esquema de la estrategia MARINA para la evaluación del riesgo. (16)

- ❖ Pilares: los tres pilares mencionados están íntimamente relacionados y deben ser tenidos en cuenta como un todo y no como partes independientes, de hecho, es posible que se precisen datos de uno de los pilares para usar otro. Las herramientas del pilar de caracterización no pretenden generar nuevos datos sino interpretar, evaluar e integrar la información disponible. Cada pilar contiene una serie de herramientas que se observan en la figura 4. (16)

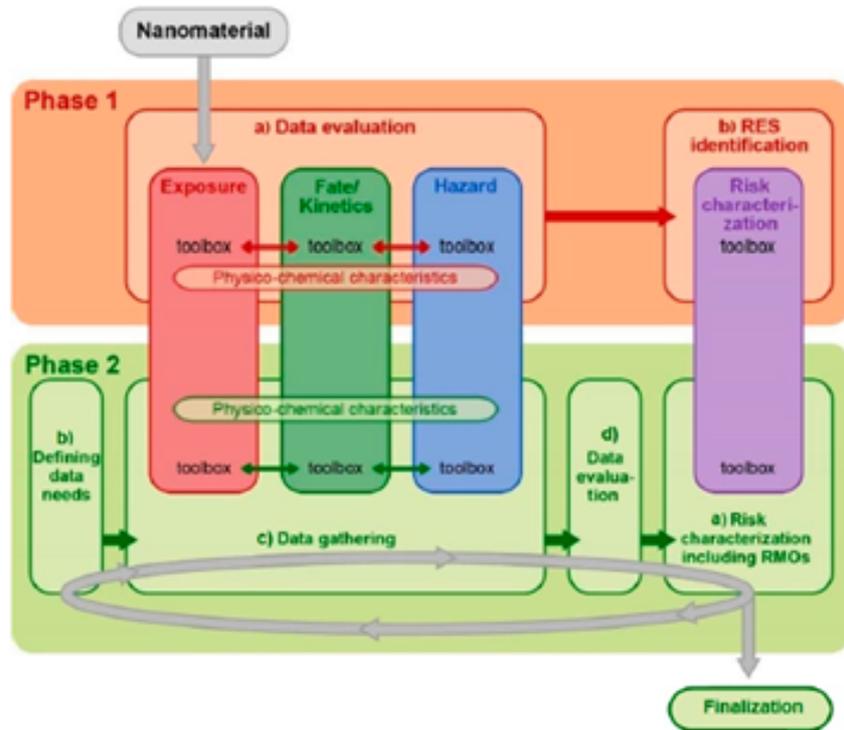


Figura 4. Esquema de los tres pilares de unificación de la información a la izquierda y el pilar de caracterización del riesgo a la derecha y su situación en los distintos pasos de la estrategia MARINA. (16)

2.4 Riesgos de los nanomateriales para los trabajadores sanitarios

A pesar de todas las ventajas de los nanomateriales estos exponen al personal sanitario a nuevos riesgos. Debido a su reciente uso, existe todavía un gran desconocimiento sobre la toxicidad de este tipo de productos. La preocupación en torno a los nanomateriales deriva de que, dado que sus propiedades son debidas a su escala reducida y estas propiedades difieren de las que presentan los macromateriales, se cree que sus efectos sobre la salud de las personas también difieren de los de estos últimos.

Muchos investigadores sostienen que los parámetros normalmente utilizados para evaluar la toxicidad de los materiales como la masa y el volumen, no parecen útiles en el caso de los nanomateriales. (1)

Considerando los estudios recientes recopilados en el artículo “Assesig the first wave of epidemiological studies of nanomaterial workers” (2015), actualmente no se pueden establecer a ciencia cierta los efectos sobre la salud de los trabajadores expuestos a nanomateriales, pero sí parece que existen varias categorías de biomarcadores que marcan las líneas para las futuras investigaciones. (17)

Las principales situaciones de exposición a nanomateriales en sanidad son las siguientes:

- Eliminación de excrementos de pacientes a los que se trata con nanofármacos
- Vertidos de nanomateriales
- Manipulación de objetos contaminados
- Consumo de alimentos o bebidas en contacto con nanomateriales
- Limpieza y mantenimiento de las zonas en las que se manipulan
- Procedimientos dentales y quirúrgicos con productos que contengan nanomateriales, como en el tratamiento de caries (tanto para el paciente como para el personal sanitario por su propagación por el aire)

2.5 Sistemas y órganos más susceptibles de ser dañados

Uno de los órganos más afectado en la exposición a nanomateriales es el **pulmón**. En el aparato respiratorio, las partículas de mayor tamaño son fagocitadas mientras que las más pequeñas pueden evadir a los macrófagos. A mayor área de superficie, mayor reactividad con las células, por lo que dependiendo de la naturaleza de su superficie, las nanopartículas poseen mayor capacidad de provocar efectos adversos, no solo en el aparato respiratorio, sino también en el circulatorio, sistema nervioso y sistema inmune. (18) En el pulmón la inmunoestimulación aumenta las reacciones alérgicas, las respuestas inflamatorias, la autoinmunidad, etc. mientras que la inmunosupresión inhibe la proliferación y maduración de las células inmunes aumentando la susceptibilidad a infecciones y tumores. Dependiendo del tipo específico de nanomaterial se han visto procesos de inmunoestimulación o de inmunosupresión.

La respuesta de la inmunidad innata a los nanomateriales puede ser fundamental en los procesos de fibrosis. Los nanomateriales, debido al aumento de su área de superficie aumentan su potencial productor de estrés oxidativo y, por tanto, la capacidad de producir fibrosis. En general, se trata de una compleja relación e interacción entre citoquinas, factores de crecimiento, etc. Evidentemente los nanomateriales tendrán efectos más severos en aquellos individuos con enfermedades

pulmonares de base como el asma o la bronquitis, ya que los procesos de inflamación y estrés oxidativo, así como la fibrosis, son más proclives a darse en los sujetos con patología previa.

El epitelio respiratorio juega un importante rol en la defensa de las vías respiratorias superiores a través de la producción de moco que forma una barrera protectora frente a los microorganismos. La mayoría de los nanomateriales se ven atrapados por esta capa mucosa. Como resultado, la capa puede verse dañada y provocar que los pulmones sean más susceptibles a partículas y microorganismos externos. Aunque este daño es perjudicial, la habilidad de ciertos nanomateriales de penetrar en esta capa puede ser una forma de transportar fármacos que actúen directamente en los lugares diana en determinadas enfermedades. Por tanto, estas propiedades permiten abrir una puerta de futuro para diseñar fármacos específicos y dirigidos contra enfermedades pulmonares como asma, cáncer o infecciones bacterianas. (19) En contraste con la barrera de las vías aéreas superiores, el epitelio de los pulmones es más fino, lo que permite a los nanomateriales atravesar la capa y llegar a la circulación sistémica.

En el artículo “Nanomaterials in humans: identification, characteristics and potential damage”, se exponen los resultados obtenidos en las biopsias de personas expuestas a nanomateriales. Las nanopartículas de sílice se encontraron tanto en los macrófagos, como en la microcirculación pulmonar, las células endoteliales, los vasos linfáticos y el tejido alveolar. (20)

Además de los pulmones y la vía aérea, **la pleura** también es un sitio en el que los efectos tóxicos pueden hacer estragos. Cuando los nanomateriales entran en contacto con ella pueden provocar reacciones inmunes, inflamación o daño en el DNA de las células mesoteliales. Aunque no se conocen los mecanismos exactos, se especula que ciertos nanomateriales pueden provocar efectos parecidos al asbesto llegando a provocar tumores como los mesoteliomas (de hecho en ensayos con ratones se ha visto que la inyección en la pleura de ciertos nanomateriales provoca este tipo de tumor, pero su efecto en humanos aun está por estudiar y asegurar). (19)

En cuanto al **sistema nervioso**, la absorción de las nanopartículas inhaladas a través del bulbo olfatorio puede ser un nuevo camino para el desarrollo de nuevos fármacos de liberación que lleguen al sistema nervioso central; ya que ciertos nanomateriales pueden conjugarse con materiales reactivos como quimioterápicos. Pero esto puede conducir también a peligrosos efectos neurotóxicos. (18)

Los agentes de interferencia de RNA como los micro-RNA tiene un potencial terapéutico prometedor en el tratamiento de enfermedades malignas, infecciones, alteraciones autoinmunes, neurológicas y todas aquellas relacionadas con problemas genéticos. Los nanotransportadores hechos de lípidos o fosfolípidos se utilizan para la liberación de RNA debido a su biocompatibilidad, biodegradación, etc. Sin embargo, en estos usos los posibles efectos tóxicos han supuesto uno de los mayores obstáculos para su desarrollo. Combinando fármacos más seguros con transportadores más eficientes se pueden obtener futuros tratamientos más específicos y dirigidos y, por tanto, más eficientes.

Diferentes mecanismos se han visto relacionados con la toxicidad de los nanomateriales, pero la mayoría de estos mecanismos tienen algo que ver con las especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS son tanto necesarias como nocivas; niveles moderados modulan diversos procesos celulares incluyendo transducción de señales, proliferación, expresión de genes y regulación de proteínas redox. Sin embargo, altos niveles indican estrés oxidativo y pueden dañar a las células alterando proteínas, dañando el DNA, interfiriendo con las funciones celulares y transcripción de genes, desembocando en daño renal, cáncer, neurodegeneración o enfermedades cardiovasculares o pulmonares. (21)

2.6 Nanomateriales con elevada toxicidad

2.6.1 Dióxido de titanio

La exposición al dióxido de titanio no es tóxico *per se*, pero en el tamaño utilizado en nanotecnología sí que puede producir efectos nocivos. Se han observado daños pulmonares en ratas como fibrosis, inflamación y tumores, así como alteraciones en la función de los macrófagos. Varios estudios han demostrado que las partículas ultrafinas de titanio pueden provocar daños en la mitosis y mutaciones en el DNA. (1)

2.6.2 Nanotubos de carbono

Tienen alta flexibilidad, fuerza y conductividad eléctrica, son insolubles y no biodegradables. Además suelen contener trazas de níquel o hierro, lo que aumenta su toxicidad. Varios estudios recientes han encontrado efectos nocivos en el pulmón derivados del uso de nanotubos de carbono, como los estudios realizados por el NIOHS (National Institute for Occupational Safety and Health), entre los que se incluyen inflamación, estrés oxidativo, tumores y granulomas dosis dependientes en los pulmones de ratones expuestos. Por otro lado, muchos estudios han encontrado efectos parecidos a los producidos por el asbesto y otros han asociado los nanotubos con efectos cardiovasculares, daños en el DNA, trombosis y problemas de agregación plaquetaria. Además de daños múltiples pulmonares, se ha observado daño también en los queratinocitos. (1)

2.6.3 Nanopartículas de plata

Las nanopartículas de plata han demostrado ser eficaces como agentes antibacterianos, pero también como inmunotóxicos y neurotóxicos. (22) Se han visto efectos tóxicos en células mononucleares de la sangre, epitelio alveolar, células neuroendocrinas, células hepáticas y células germinales de ratones en fases experimentales. Aunque no se conocen los mecanismos de la toxicidad de forma

exacta, parece que la plata es ionizada dentro de las células, lo que activa los canales iónicos y cambia la permeabilidad de la membrana al potasio y sodio. (13)

Lo que sí parece claro es que esta toxicidad depende de numerosos factores como son la concentración, la dispersión, el tamaño y la superficie de distribución y que se debe principalmente a la producción de especies reactivas de oxígeno que provocan oxidación. En las investigaciones sobre las nanopartículas de plata se ha observado que siempre interactúan con proteínas, células o bacterias de tamaño medio antes de ejercer sus efectos; por ello la presencia de una corona proteica podría marcar una gran diferencia en su acción, aunque se necesitan más estudios. (22)

Las nanopartículas de plata han sido estudiadas en diversos ensayos *in vivo*, algunos de los cuales establecen que la plata provoca lesiones inflamatorias en el pulmón e incluso en el encéfalo, bulbo olfatorio e hígado. En este estudio al que nos referimos, se ha expuesto a dos grupos de ratas a nanopartículas de plata de distinto tamaño: 15 nm y 410 nm. En el primer grupo se observó una reacción inflamatoria pulmonar tras una exposición de 24 horas, cosa que no ocurrió en el segundo. Se piensa que esto se debe a que las partículas más grandes se depositaron mayoritariamente en las vías respiratorias superiores, llegando, las partículas de 15 nm a depositarse 66.000 veces más en los alvéolos. Por tanto, se puede deducir que el depósito de las nanopartículas depende de su tamaño y de su ratio de disolución. (23)

2.6.4 Nanopartículas de oro

En su estudio Zhang XD et al. inocularon partículas de oro de 13,5 nm diariamente en ratones y posteriormente se midió su concentración en diferentes órganos a los 14 y 28 días. Este estudio muestra que las nanopartículas de oro a bajas concentraciones no causan toxicidad apreciable. A medida que se aumentaba la dosis, se observaba una pérdida de peso. Ya a altas concentraciones se observaron daños en diferentes órganos. Las principales rutas de administración, la oral e inyección intraperitoneal demostraron ser las más tóxicas mientras que la inyección venosa demostró ser la que menos. (24)

3. PREVENCIÓN

En esta nueva era de medicina personalizada, los avances en este campo deben incluir el estudio de los efectos de dicha tecnología en la salud tanto de los pacientes como de los trabajadores que manipulan estos compuestos. Los profesionales que manejen los nanomateriales deben conocer los conceptos básicos y principios de la salud pública y de los nanomateriales que utilicen para poder implementarlos adecuadamente en el sistema sanitario. (5)

Según la directiva 89/391/CEE los empresarios deben realizar evaluaciones periódicas acompañadas de medidas de prevención adecuadas a cada lugar de trabajo, incluyéndose en este grupo los nanomateriales. La evaluación de estos riesgos es obligatoria en todas las empresas al igual que en el sector de la asistencia sanitaria. En el caso de los nanomateriales se plantean una serie de dificultades relacionadas con las siguientes limitaciones:

- Los conocimientos de las propiedades peligrosas de los nanomateriales
- Los dispositivos y métodos para medir la exposición a los mismos
- Falta de información sobre la presencia de nanomateriales

Las fichas de datos de seguridad (FDS), en las cuales encontramos la información necesaria sobre toxicidad y prevención de sustancias peligrosas en el lugar de trabajo a penas revelan información sobre nanomateriales por lo que se recomienda consultar esta con los proveedores de los mismos. A esto se suma que actualmente no existen directrices precisas para la prevención de riesgos de nanomateriales en el ámbito sanitario.

3.1 Formas de prevención recomendadas

3.1.1 Eliminación y sustitución

La eliminación y sustitución de materiales tóxicos o dañinos para la salud es la forma más sencilla y por lo tanto prioritaria de prevención de riesgos. A pesar de esto y debido a que el incipiente uso de nanomateriales en el ámbito sanitario se debe precisamente a sus peculiares cualidades, no siempre pueden eliminarse o sustituirse por otras partículas, puesto que estas podrían no tener las mismas cualidades ni efectos que los anteriores. Algunas de las medidas de prevención incluyen:

- ✓ El paso de nanomateriales en forma de polvo a líquido, pasta o compuestos evitando su dispersión aérea

- ✓ La modificación de su superficie recubriéndolo para cambiar alguna de sus propiedades

3.1.2 Controles técnicos

Debido a las características de la actividad sanitaria parece evidente que muchas de las situaciones en las cuales hay presencia de nanomateriales no presentan sistemas que reduzcan o eviten la presencia de los mismos (habitaciones de hospital, domicilios de los pacientes, etc.). Sin embargo, estos sistemas sí que pueden ser aplicados en otras situaciones, como en la preparación de medicamentos. Una medida de prevención útil en estos casos sería mantener limpios los lugares de trabajo y utilizar filtros de alta eficiencia para partículas en suspensión, así como la presencia de un sistema de ventilación de alto rendimiento en combinación con equipos de protección personal.

Mediciones realizadas con distintos equipos permiten estimar los niveles de nanomateriales y por, tanto de su exposición, en función de parámetros como su masa, área o superficie. (25)

Parámetro de medida	Equipo	Parámetro calculado
Número de partículas	Contador de partículas por condensación (CPC)	
	Separador de barrido de las partículas por movilidad (SMPS)	Masa y área superficial
	Microscopía electrónica	
Área superficial	Cargador por difusión (DC)	
	Impactador eléctrico de baja presión (ELPI)	Número y masa
	Microscopía electrónica	
Masa	Muestreadores estáticos selectivos por tamaño de partícula	
	Microbalanza oscilante de elemento cónico (TEOM)	

Figura 5. Tabla que muestra los distintos equipos de medida utilizados para monitorizar nanomateriales según su número de partículas, área o superficie y los parámetros calculados a partir de ellos. (25)

Los nanomateriales poseen diferentes propiedades que otros compuestos debido a su tamaño, por tanto, son necesarios sensores específicos para este tipo de material, ya que los que son usados tradicionalmente para materiales de tamaño mayor no son efectivos. Con los últimos avances de la nanociencia, los sensores también han avanzado permitiendo la medida de varios parámetros simultáneamente. Además de aumentar la sensibilidad de los sensores, ha disminuido su precio.

Las principales características que hacen de los sensores unos buenos instrumentos para la evaluación de la concentración de nanomateriales son:

- Son selectivos
- Capacidad de resistir las radiaciones ionizantes y las interferencias electromagnéticas
- Capacidad de monitorizar distintos parámetros
- Resistencia a la corrosión
- Tiempo de medida corto (26)

A pesar de no existir un consenso sobre como evaluar la peligrosidad de los nanomateriales, sí que existen una serie de principios, expuestos en la tabla que viene a continuación.

Biological and Medical Evaluation of Nanoparticle

Subjects of evaluation	Aspects of evaluation
Biodistribution	Whole organism, tissue and organ level
Localization	Different intracellular vesicle, organelles, cell level
Metabolic routes	Absorption, distribution, metabolism and excretion (ADME)
Immunological properties	IgG/IgM specific Abs, cytokine induction, T cell activation
<i>In vivo</i> degradation	Enzyme digestion, lysosomal decomposition
Biocompatibility	Biological environment and adverse health effect <i>in vivo</i>
Toxicological characters	Chemical composition, particle size, reactivity, structure/ properties, surface coating modification
Chemotherapeutic concerns	Therapeutic index of nanomedicines and their delivery systems relates with clinical administration
Etc	Other unclear consequence associated with nanomedicines

Figura 6. tabla que muestra los distintos parámetros que se recomienda evaluar y tener en cuenta en cuanto a la potencial toxicidad de los nanomateriales. (18)

Por otro lado el metabolismo de estos nuevos materiales no ha sido estudiado en profundidad aún debido a su reciente auge, y la mayoría de estudios utilizan las herramientas y métodos de análisis utilizados para los materiales de tamaños mayores, que como ya se ha comentado, no es lo idóneo. Por lo tanto, se precisa de nuevos métodos para evaluarlos de forma más ajustada y precisa. (17)

En un reciente estudio del Journal of Internal Medicine, el doctor Andrew Nel de la Universidad de California, expone un acercamiento a nuevas técnicas de estudios toxicológicos previos para los nanomateriales. Esta teoría se basa en que las pruebas a

los materiales químicos pueden integrar el máximo rendimiento de los materiales con el estudio toxicológico dentro de los programas de evaluación; lo que permitiría priorizar los materiales más útiles para el uso médico o, por el contrario, someter a más estudios o incluso desechar aquellos que muestren mayor riesgo. El objetivo de estas técnicas es estimar la peligrosidad de un gran número de nanomateriales mediante estudios basados en el mecanismo de toxicidad o pathway of toxicity (POTs).

El éxito de estos métodos se basa en el uso de técnicas *in vitro* para medir el rendimiento de los nanomateriales combinado con la cuidadosa selección de los mecanismos de toxicidad (POTs) a nivel celular, que son el reflejo de de los efectos a nivel orgánico. Uno de los puntos más importante es la relación entre las propiedades físico-químicas de los nanomateriales y los resultados tóxicos a nivel celular que permiten establecer la llamada relación estructura-actividad (SARS) que proporciona una herramienta tanto para el uso como para el diseño seguro de nanomateriales. (27)

Un resumen del potencial uso de los mecanismos a través de los cuales pueden resultar dañinos los nanomateriales y, por tanto, el paradigma necesario para establecer un correcto control de la seguridad se muestra a continuación:

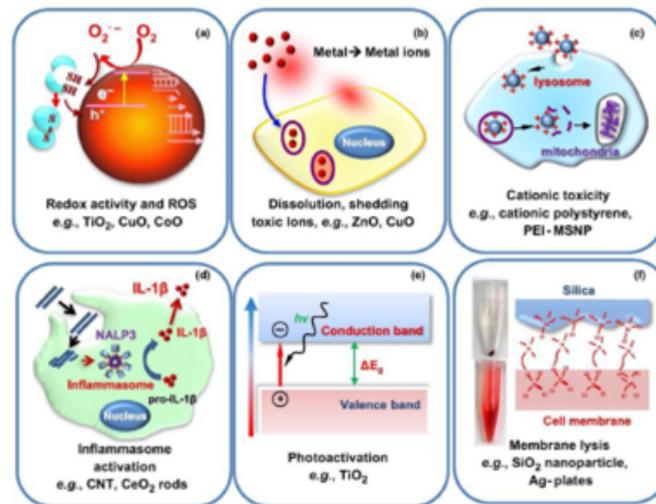


Figura 7. Las vías de toxicidad (POTs) que pueden ser usadas para el screening *in vitro* también tienen un papel en la fisiopatología de la enfermedad. Las POTs son seleccionadas con cuidado para permitir el screening *in vitro* y predecir los resultados *in vivo*, activando de esa forma un gran número de nanomateriales que pueden ser evaluados y usados para la investigación *in vivo*. (A) se muestra la inducción del estrés oxidativo por la producción de ROS debido a los nanomateriales (b) disolución del material de los iones metálicos (c) daño de la membrana o lisosoma debido a los cationes (d) activación del NLRP3, lo que induce fibrosis pulmonar (e) fotoactivación y generación de parejas de electrones que conllevan la producción de especies activas de oxígeno (f) y lisis de la membrana. (28)

3.1.3 Límites de exposición ocupacionales

En cuanto a la exposición, los límites de exposición ocupacionales (OELs) son reconocidos como una herramienta muy útil para evaluar la exposición de los trabajadores a niveles de materiales dañinos. Los OELs son utilizados por las agencias gubernamentales así como por los fabricantes. Sin embargo, escasos OELs han sido establecidos para los nanomateriales debido a la falta de datos epidemiológicos y de evidencias de los efectos a largo plazo. Para que un OELs sea útil es necesario disponer de un mecanismo que mida las concentraciones de los nanomateriales en el ambiente. De momento, se han intentado varias aproximaciones para establecer OELs de los nanomateriales que pueden ser clasificadas en dos grupos: un primer grupo constituido por aquellos nanomateriales de los que se conocen datos toxicológicos y de los que se han podido establecer OELs gracias a los métodos de evaluación del riesgo tradicionales. Y un segundo grupo, más común y numeroso, formado por los nanomateriales sin datos disponibles en los que se han utilizado principios generales y juicios profesionales personales.

Las técnicas tradicionales utilizadas en el primer grupo se basan en seleccionar una dosis en la que no se han observado efectos adversos como punto de partida y calcular la dosis equivalente en los seres humanos junto con varios factores modificadores. La European Chemicals Agency ha establecido ciertas guías para calcular las dosis inhaladas de ciertos compuestos (incluidos nanomateriales) basándose en estos métodos. (29)

Por tanto con el auge de los nuevos nanomateriales se precisan métodos capaces de evaluar su peligrosidad para el ser humano de forma rápida y eficaz. Para ello se están empezando a utilizar las estrategias alternativas de evaluación (ATS) que permiten reducir la dependencia de las pruebas animales, hacer análisis comparativos de varios nanomateriales a la vez y valorar los posibles daños durante todo el proceso de desarrollo y su ciclo vital. Estas estrategias incluyen pruebas *in vitro* e *in silico* (es decir, a través de programas diseñados por ordenador) que permiten un screening eficaz. Estos métodos pueden utilizarse durante el proceso de síntesis de los nanomateriales para comprender las propiedades y características que determinan su toxicidad y, de esa forma, controlarlos y poder diseñar nanopartículas más eficaces y seguras. (30)

La desventaja de los screening *in vitro* y la valoración toxicológica predictiva es que dichos métodos de evaluación y análisis no suelen ajustarse a los protocolos usados por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE).

3.1.4 Medidas organizativas y Equipos de protección personal (EPP)

Entre las medidas de protección para evitar la exposición del personal sanitario destacan:

- Medidas técnicas:
 - Diseño seguro de instalaciones

- Estudiar la posibilidad de sustituir una nanopartícula peligrosa por otra que lo sea menos
 - Utilizar sistemas cerrados de manipulación, aislando o cerrando los procesos. Con esto se consigue evitar la emisión de nanopartículas al ambiente, así como disminuir el riesgo de explosión y evitar la dispersión de partículas mediante un sistema de ventilación
 - En caso de contaminación se debería aislar al trabajador
 - Si no es posible instalar un sistema seguro cerrado, se puede establecer un sistema de extracción localizada lo que permitiría captar las partículas y evitar la exposición. Este sistema debería contar con un filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) para evitar que las partículas pasen al ambiente. Si aún con este sistema el personal permanece expuesto, será necesario establecer un sistema de ventilación general que diluya las nanopartículas con aire introducido del exterior
- Medidas organizativas: establecen prácticas seguras para evitar la contaminación del personal. Entre ellas se pueden señalar:
 - Reducir al máximo el personal expuesto y tiempo de exposición así como restringir el acceso a zonas donde se manipulen
 - Formar de manera adecuada al personal
 - Equipos especiales y entrenados en la limpieza de las instalaciones
 - Los materiales recogidos durante el proceso de limpieza deben ser tratados como residuos (seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales) y para ello hay que clasificarlos, depositarlos en contenedores dobles, sellados y etiquetados, almacenados en zonas acondicionadas adecuadamente y gestionar su retirada con una empresa autorizada
- Medidas de protección individual:
 - Guantes de protección que sigan las especificaciones de del Real Decreto 1407/1992
 - Protección ocular (seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales)
 - Ropa de protección para la manipulación que ha de cambiarse antes y después del procedimiento
 - Higiene y lavado de manos
 - Protección de las vías respiratorias mediante una mascarilla.
 - Vigilancia de la salud: no existe evidencia para recomendar un seguimiento médico específico sin embargo, el médico a cargo debe ser consciente de dicha exposición y llevar a cabo las revisiones que considere oportunas teniendo en cuenta los órganos susceptibles como son el sistema respiratorio, piel, hígado, riñones y médula ósea

Cabe destacar que en 2009, el NIOSH publicó una guía orientativa para las revisiones médicas de las personas expuestas a nanomateriales, que se muestra a continuación: (31)

Programa de Vigilancia de la Salud

1. Examen médico inicial y confección de historia laboral
2. Exámenes médicos periódicos con intervalos regulares, incluyendo control biológico específico
3. Exámenes de salud más frecuentes y detallados de acuerdo a hallazgos encontrados en estos.
4. Exámenes médicos posteriores a incidentes o derrames.
5. Formación de las personas trabajadoras en reconocimiento de síntomas tras exposiciones a nanopartículas.
6. Reporte médico de hallazgos clínicos.
7. Acciones del empresario/a con el fin de identificar potenciales peligros en el puesto de trabajo.

Fuente: Publicación de NIOSH No. 2009-116. Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles

Preguntas importantes para el establecimiento de programas de vigilancia de riesgos para la salud

1. ¿A qué agentes puede estar expuesta la persona en el lugar de trabajo?
2. ¿Existen métodos estandarizados, fiables y prácticos disponibles para la medición de la exposición de las personas trabajadoras a los agentes?
3. ¿Qué parámetros de la exposición (masa, recuento de partículas, superficie de las partículas) son más relevantes a la hora de determinar la relación con los problemas de salud?
4. ¿En qué medida pueden estar expuestas las personas trabajadoras a nanopartículas?
5. ¿Qué medidas se han adoptado para controlar las exposiciones potencialmente peligrosas?
6. ¿Cómo de efectivos son los controles?
7. Afectan los agentes a la mayoría de las personas trabajadoras?
8. ¿Qué trabajos o industrias son más susceptibles de causar la exposición a las personas trabajadoras?
9. ¿Qué efectos para la salud de las personas trabajadoras están relacionados con estas exposiciones?
10. ¿Cómo varían, en un período de tiempo, las exposiciones ocupacionales a nanopartículas?

Fuente: publicación de NIOSH No. 2009-116. Interim Guidance for Medical Screening and Hazard Surveillance for Workers Potentially Exposed to Engineered Nanoparticles

4. CONCLUSIONES

En resumen, los nanomateriales han supuesto un campo prometedor para el desarrollo de nuevas terapias y técnicas diagnósticas. Son capaces de aumentar la eficacia de los tratamientos disminuyendo sus efectos adversos así como la especificidad de distintos procesos diagnósticos, lo que supone un avance en lo que se perfila como el futuro de la medicina: los tratamientos personalizados.

Sin embargo, debido a su reciente aplicación al campo de la medicina, son muchos los aspectos que aún se desconocen tanto de sus propiedades físico-químicas como de su funcionamiento en el organismo y los posibles efectos adversos a medio y largo plazo. Esto conlleva una dificultad para el establecimiento de medidas de seguridad para el personal sanitario expuesto.

De momento existen solo ciertas directrices que están empezando a marcar el camino para esclarecer todos los puntos necesarios para una correcta evaluación de los riesgos y, por tanto, unas adecuadas de medidas seguridad.

Debido al brillante futuro que le espera a los nanomateriales, se están desarrollando múltiples estudios y ensayos que permitan un mayor conocimiento de este campo; pero mientras éstos alcanzan conclusiones definitivas, la mejor herramienta para evitar posibles efectos indeseables en los trabajadores es la precaución y la utilización de medidas de seguridad básicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Powell MC, Kanarek MS. Nanomaterial health effects - Part 1: Background and current knowledge. *Wis Med J.* 2006;105(2):16–20.
2. Friberg S, Nyström AM. Nanotechnology in the war against cancer: new arms against an old enemy - a clinical view. *Future Oncol.* 2015;11(13):1961–75.
3. Wong KKY, Liu XL. Nanomedicine: A primer for surgeons. *Pediatr Surg Int.* 2012;28(10):943–51.
4. Medina C, Santos-Martinez MJ, Radomski a, Corrigan OI, Radomski MW. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br J Pharmacol.* 2007;150(5):552–8.
5. Pautler M, Brenner S. Nanomedicine: Promises and challenges for the future of public health. *Int J Nanomedicine.* 2010;5(1):803–9.
6. De Jong WH, Borm PJ a. Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards. *Int J Nanomedicine.* 2008;3(2):133–49.
7. Radomska A, Leszczyszyn J, Radomski MW. The nanopharmacology and nanotoxicology of nanomaterials: New opportunities and challenges. *Adv Clin Exp Med.* 2016;25(1):151–62.
8. Onoue S, Yamada S, Chan H. Nanodrugs: pharmacokinetics and safety. 2014;1025–37.
9. Krupa P, Rehak S, Diaz-Garcia D, Filip S. Nanotechnology - New Trends in the Treatment of Brain Tumours. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2014;57(4):142–50.
10. Melita ED, Purcel G, Grumezescu AM. Carbon nanotubes for cancer therapy and neurodegenerative diseases. *Rom J Morphol Embryol = Rev Roum Morphol Embryol.* 2015;56(2):349–56.
11. Dizaj SM, Mennati A, Jafari S, Khezri K, Adibkia K. Antimicrobial activity of carbon-based nanoparticles. *Adv Pharm Bull.* 2015;5(1):19–23.
12. Zdrojewicz Z, Waracki M, Bugaj B, Pypno D, Cabała K. Medical applications of nanotechnology. *Postępy Hig i Med doświadczalnej.* 2015;69:1196–204.
13. Ge L, Li Q, Wang M, Ouyang J, Li X, Xing MMQ. Nanosilver particles in medical applications: Synthesis, performance, and toxicity. *Int J Nanomedicine.* 2014;9(1):2399–407.
14. Korsmeyer R. Critical questions in development of targeted nanoparticle therapeutics. *Regen Biomater.* 2016;3(2):143–7.
15. Ai J, Biazar E, Jafarpour M, Montazeri M, Majdi A, Aminifard S, et al. Nanotoxicology and nanoparticle safety in biomedical designs. *Int J Nanomedicine.* 2011;6:1117–27.
16. Bos PMJ, Gottardo S, Scott-Fordsm JJ, van Tongeren M, Semenzin E, Fernandes TF, et al. The MARINA risk assessment strategy: A flexible strategy for efficient information collection and risk assessment of nanomaterials. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(12):15007–21.
17. Vldar EK, Lee YL, Stearns T, Axelrod JD. Assessing the first wave of epidemiological studies of nanomaterial workers Saou-Hsing. 2015;37–54.
18. Manuscript A, Proximity I. Biopharmaceutics and Therapeutic Potential of

- Engineered Nanomaterials. 2011;4(164):697–709.
19. Hospital G, Street T, Gard T, Hoge EA, Kerr C. Innate Immune Responses to Nanoparticle Exposure in the Lung. 2015;6(2):356–72.
 20. Pio R. Nanomaterials in Humans: Identification, Characteristics, and Potential Damage. 2015;39(8):229–62.
 21. Sharifi S, Behzadi S, Laurent S, Forrest ML, Stroeve P, Mahmoudi M, et al. Toxicity of nanomaterials. 2016;41(6):2323–43.
 22. Durán N, Silveira CP, Durán M, Martínez DST. Silver nanoparticle protein corona and toxicity: a mini-review. *J Nanobiotechnology*. BioMed Central; 2015;13(1):55.
 23. Braakhuis HM, Gosens I, Krystek P, Boere JAF, Cassee FR, Fokkens PHB, et al. Particle size dependent deposition and pulmonary inflammation after short-term inhalation of silver nanoparticles. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11:49.
 24. Zhang XD, Wu HY, Wu D, Wang YY, Chang JH, Zhai Z Bin, et al. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes. *Int J Nanomedicine*. 2010;5(1):771–81.
 25. En S, Trabajo EL. seguridad y salud en el trabajo con nanomateriales.
 26. Hospital G, Street T, Gard T, Hoge EA, Kerr C. Nanostructured Gas Sensors for Health Care: An Overview. 2015;6(2):356–72.
 27. Fadeel B. Nanosafety: Towards safer design of nanomedicines. *J Intern Med*. 2013;274(6):578–80.
 28. Nel A. Implementation of Alternative Test Strategies for the Safety Assessment of Engineered Nanomaterials. 2014;274(6):561–77.
 29. Gordon SC, Butala JH, Carter JM, Elder A, Gordon T, Gray G, et al. Workshop report: Strategies for setting occupational exposure limits for engineered nanomaterials. *Regul Toxicol Pharmacol*. Elsevier Inc.; 2014;68(3):305–11.
 30. Manuscript A, Syndromes GP. A Multi-Stakeholder Perspective on the Use of Alternative Test Strategies for Nanomaterial Safety Assessment. 2010;48(Suppl 2):1–6.
 31. Laboral S. Cuaderno preventivo: La nanotecnología, un riesgo emergente.