

Revisiones

Revisión Sistemática sobre los efectos tóxicos de las nanopartículas metálicas en la salud de los trabajadores

Systematic Review of Toxic Effects of Metal Nanoparticles on Workers' Health

Sara Santana Báez¹, Mariazel Mendoza Martín¹, María Carolina Quevedo Villegas² y Edgar Josue Gutiérrez Disla²

1. Unidad Docente Médica de Salud Laboral de Canarias.
2. Unidad Docente Médica de Castilla y León.

Recibido: 19-07-2018

Aceptado: 05-09-2018

Correspondencia:

Sara Santana Báez.
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
Servicio de Prevención de riesgos laborales.
Ofra, s/n. San Cristóbal de La Laguna.
38320. Santa Cruz de Tenerife. Canarias. España.
Tlf: 922678167
Fax: 922678166
Correo electrónico: sara.sbaez@gmail.com

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en Convenio con la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Canarias y la Unidad Docente de Medicina del Trabajo de Castilla y León. España.

Resumen

Introducción: La exposición a nanopartículas metálicas se ha incrementado en los últimos años de forma significativa debido a su mayor utilización en diversos sectores industriales. A pesar del número creciente de industrias y trabajadores expuestos, existen pocos estudios que evalúen los riesgos para la seguridad y salud de estos trabajadores.

Objetivo: Revisar la evidencia científica para determinar los posibles efectos tóxicos de las nanopartículas metálicas en la salud de los trabajadores expuestos.

Metodología: Revisión sistemática de la literatura científica mediante búsqueda en las bases de datos MEDLINE (PUBMED), WOS, SCIELO, IBECs y LILACS hasta el 10 de diciembre de 2017.

Resultados: Se incluyeron 6 artículos científicos que cumplían los criterios de selección. Las principales nanopartículas identificadas fueron hierro, cromo, manganeso, níquel, aluminio, zinc, cobre y plata. Los estudios objetivaron daños a la salud como aumento de sustancias proinflamatorias, aumento de la agregación de macrófagos, proliferación de fibroblastos, producción de especies reactivas de oxígeno, daños en la mitocondria y el ADN, y datos de daño cardiovascular, pulmonar y renal.



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Conclusiones: Existen pocas investigaciones científicas relativas al daño a la salud por exposición laboral a nanopartículas metálicas. Es necesario fomentar la realización de más trabajos sobre el tema, ya que los estudios existentes demuestran una asociación entre la exposición a nanopartículas metálicas y la presencia de toxicidad cardiovascular, renal y pulmonar.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(252):295-311

Palabras clave: revisión sistemática, nanopartículas metálicas, exposición profesional.

Abstract

Introduction: The exposure to metal nanoparticles has significantly increased in recent years due to its greater use in various industrial sectors. Despite the growing number of industries and workers exposed, there are few studies that evaluate the significant impact on the *health* and *safety* of workers.

Objective: To review the scientific evidence to determine the possible toxic effects of metallic nanoparticles on the health of exposed workers.

Methodology: Systematic review of the scientific literature through search in MEDLINE (PUBMED), WOS, SCIELO, IBECs and LILACS databases until 10 December, 2017.

Results: The 6 scientific articles included met the selection criteria. The main nanoparticles identified were iron, chromium, manganese, nickel, aluminium, zinc, copper and silver. The studies observed health damages like an increase in proinflammatory substances, increase in macrophage aggregation, proliferation of fibroblasts, production of reactive oxygen species, damage to mitochondria and DNA, and cardiovascular, pulmonary and renal damage data.

Conclusions: There are not many scientific studies related to the health effects associated with occupational exposure to metallic nanoparticles. Since current works evidence an association between exposure to metal nanoparticles and the presence of cardiovascular, renal and pulmonary toxicity, further investigation on the subject is necessary to be enhanced.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(252):295-311

Keywords: Systematic review, metallic nanoparticles and professional exposure.

I. INTRODUCCIÓN

La nanotecnología es el campo de la ciencia que se dedica al diseño, caracterización, producción y aplicación de estructuras a escala nanométrica ($1\text{nm}=10^{-9}\text{m}$)⁽¹⁾. El nanomaterial es aquel que presentan, como mínimo, el 50 % de sus partículas con una o más dimensiones externas entre 1 y 100 nm. Las nanopartículas se caracterizan porque tienen sus tres dimensiones externas en la nanoescala.⁽²⁾

Las nanopartículas presentan propiedades físicas y químicas únicas que difieren significativamente de las del mismo material a mayor escala. Por esto no es posible predecir su perfil de toxicidad por extrapolación a partir de sus equivalentes de mayor tamaño. Este fenómeno se debe a que en las nanopartículas la relación entre el número de átomos superficiales y el tamaño de la partícula es de carácter exponencial. Por este motivo cambian las propiedades relacionadas con la superficie, como las eléctricas, mecánicas o químicas⁽³⁾.

Las nanopartículas pueden clasificarse según su origen en nanopartículas de origen natural y nanopartículas generadas por la actividad humana. Estas últimas pueden dividirse en 2 grupos: generadas de forma involuntaria y de forma deliberada, producidas mediante las llamadas nanotecnologías⁽⁴⁾.

Aunque en la legislación europea no hay un marco específico para los nanomateriales, se aplicará, tal y como ha expresado la Comisión Europea⁽⁵⁾, la normativa existente que corresponda según la situación en que sean usados y sus características de peligrosidad. Desde el punto de vista de seguridad y salud en el trabajo también son de aplicación la normativa general de seguridad y salud en el trabajo, Ley de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL) y Reglamento de los Servicios de Prevención (RSP).

En el reglamento sobre registro, evaluación, autorización y restricción de las sustancias y preparados químicos (REACH) y en el reglamento sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas (CLP) no se contemplan requisitos específicos para los nanomateriales, siendo definidos en ambos reglamentos como sustancia y, por tanto, aplicándoseles las disposiciones correspondientes⁽⁶⁾.

En España, en 2009 había aproximadamente 150.000 empresas en el sector del metal (un 5% del total de empresas) que dan empleo a cerca de 1.350.000 trabajadores y trabajadoras, lo que supone el 37% de los empleos del sector de la industria⁽⁷⁾. Según los datos de la VI Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo, el 42,5% de los trabajadores del sector del metal refieren inhalar polvo, humos, aerosoles, gases o vapores nocivos o tóxicos en su puesto de trabajo. Otros sectores como el de la automoción y el de la construcción también son focos de exposición a nanopartículas metálicas. En el sector de la automoción, por ejemplo, se emplean nanopartículas de dióxido de titanio (TiO_2) en las lunas y faros ya que proporcionan resistencia a la abrasión y protegen contra la radiación UV.⁽⁸⁾ En el sector de la construcción se añaden nanopartículas de cobre en el acero para hacerlo más resistente a la corrosión, nanopartículas de óxido de zinc en las pinturas para aportarles mayor resistencia⁽⁹⁾.

No se debe olvidar que algunos metales son tóxicos para las personas y que metales como el cadmio, cromo (VI) y níquel ya han sido incluidos por la Agencia Internacional de investigación sobre el cáncer (IARC) en el grupo I o de agentes cancerígenos en humanos⁽⁷⁾.

El objetivo principal es revisar la evidencia científica para determinar los posibles efectos tóxicos de las nanopartículas metálicas en la salud de los trabajadores expuestos.

II. MATERIAL Y MÉTODO

1. Búsqueda de información

Se ha realizado una revisión sistemática de la literatura científica sobre los riesgos para la salud de la exposición laboral a nanopartículas metálicas. Se utilizaron las

siguientes bases de datos: MEDLINE (a través de Pubmed), WOS (Web of Science), SCIELO (Scientific Electronic Library Online), IBECS (Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud) y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en CC de la Salud).

Los descriptores MeSH utilizados fueron: Nanoparticles/toxicity, Nanostructures/adverse effects, Nanostructures/toxicity, nanomaterials, nanoparticles, nanostructures, toxicity, Occupational Exposure, Occupational Diseases, Workplace, environmental exposure. Estos términos fueron adaptados al tesauruso propio de cada base de datos. (Anexo I.)

La búsqueda se finalizó el 10 de diciembre de 2017 y no se establecieron restricciones por fecha de publicación. En el presente estudio se siguieron las directrices de la Declaración PRISMA⁽¹⁰⁾ durante su elaboración.

2. Selección de estudios

2.1. Criterios de inclusión y exclusión

— Criterios de inclusión:

- Tipos de estudios: Ensayos clínicos, meta-análisis, estudios observacionales, estudios de cohortes y estudios casos-contróles.
- Estudios nacionales e internacionales.
- Población estudiada: trabajadores expuestos a nanopartículas metálicas.
- Medidas de resultados: Serán considerados como efectos tóxicos las alteraciones en los niveles de sustancias proinflamatorias, las alteraciones celulares, alteraciones en el ADN, alteraciones de los biomarcadores de daño orgánico específico y los datos clínicos, analíticos y anatomopatológicos de enfermedad.

— Criterios de exclusión:

- Tipos de estudios: Estudios in vitro, opiniones de expertos, estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución, revisiones narrativas, cartas al director, comentarios, editoriales, estudios a propósito de un caso.
- Población: Estudios en animales.

2.2. Selección de artículos

La selección y análisis de los estudios se llevó a cabo por los cuatro miembros del equipo de forma independiente. Se realizó una primera selección mediante la lectura de título y resumen, y aquellos que cumplían los criterios de inclusión fueron revisados posteriormente con lectura del texto completo. Los desacuerdos o dudas se resolvieron por consenso.

3. Extracción de datos

Los estudios finalmente seleccionados fueron repartidos entre los cuatro miembros del equipo y cada uno extrajo los datos de forma independiente, elaborando así las tablas de resultados elaboradas específicamente para esta revisión (Tabla 1 y Tabla 2).

4. Calidad

La calidad de la evidencia científica fue evaluada de forma independiente por uno de los revisores de acuerdo con la Escala del Centro de Medicina basada en la Evidencia de Oxford (OCEBM)⁽¹¹⁾. La calidad de la publicación de los artículos finalmente seleccionados se evaluó mediante la aplicación de la Declaración STROBE⁽¹²⁾.

Tabla I. Clasificación de las diferentes publicaciones encontradas.

Autor/año	País	Población	Tipo de estudio	Variable de exposición y diámetro	Variables de resultado	Nivel de Evidencia
Lai C-Y. et al. ⁽¹³⁾ 2016	China	Soldadores	Cohortes	PM 2,5 de: Mn, Fe, Cu y Zn.	8-OHdG, IL-6 y NO producidos por HCAEC. 8-OHdG y 8-iso-PGF2 α en orina.	2b
Pelclova D. et al. ⁽¹⁴⁾ 2016	República Checa	Trabajadores productores de pigmentos	Transversal	Nanopartículas de óxido de hierro	Marcadores de estrés oxidativo en aire exhalado condensado y orina.	4
Chuang K-J. et al. ⁽¹⁵⁾ 2015	China	Soldadores	Cohortes	PM 2,5 (desde 56 nm hasta 2,49 micras) de: Al, Cr, Fe y Ni.	KIM-1 y NGAL en orina.	2b
Cena IG et al. ⁽¹⁶⁾ 2015	EEUU	Soldadores	Transversal	Nanopartículas de Cr, Mn y Ni.	Cromo, manganeso y níquel medidos con NRD	4
Aktepe N. et al. ⁽¹⁷⁾ 2015	Turquía	Joyereros de la plata	Cohortes	Nanopartículas de plata en los artesanos de este metal	ADN de leucocitos mononucleares, el TAS, TOS, Tioles y ceruloplasmina.	2b
Andujar P. et al. ⁽¹⁸⁾ 2014	Francia	Soldadores	Cohortes	Nanopartículas de óxidos de Fe, Mn y Cr.	Sustancias proinflamatorias (CXCL-8, IL-1 β , TNF- α , CCL-2, -3, -4), agregación de macrófagos y proliferación de fibroblasto.	2b

Mn: manganeso. Fe: hierro. Cu: cobre. Zn: zinc. Al: aluminio. Cr: cromo. Co: cobalto. Ni: níquel. IL-6: interleucina 6. NO: Óxido Nítrico. HCAEC: células endoteliales de arteria coronaria humanas. 8-OHdG: 8-hidroxi-2-desoxiguanosina. 8-OHG: 8-hidroxiguanosina. 8-iso-PGF2 α : 8-iso-prostaglandina F2 α . KIM-1: Molécula de lesión renal-1. NGAL: Lipocalina asociada a gelatina de neutrófilos. Nn: nanómetros. NRD: muestreadores de deposición respiratoria de nanopartículas. ADN: Ácido Desoxirribonucleico. TAS: Estado Antioxidante total. TOS: Estado Oxidativo total. CXCL-8: IL-8: Interleucina 8. IL-1 β : interleucina 1 beta. TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa. Quimiocinas: CCL2: MCP-1; Proteína quimioatráctica de monocito-1. CCL3: MIP-1 α ; Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 alfa. CCL4: MIP-1 β ; Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 beta.

Tabla II. Valoración de los resultados obtenidos sobre posibles efectos tóxicos de las nanopartículas metálicas en humanos

Autor y año	Tamaño muestral (n)	Sexo	Rango de edad (años)	Principales vías de absorción	Efectos tóxicos
Lai C-Y. et al. (13) 2016	N=163 Soldador=118 Oficina=45	V=161 M=2	Sold.= 40,6-61 años Ofic.= 36-60 años	Respiratoria	Los trabajadores de soldadura y de oficina tras 5 días de exposición, presentaron elevación de 8-OHdG y 8-iso-PGF2α en orina, siendo estas superiores en soldadores. 8-OHdG y 8-iso-PGF2α son biomarcadores de estrés oxidativo, daño del ADN y lesión cardiovascular. Aumento de los niveles de 8-OHdG, IL-6 y NO producidos por HCAEC.
Pelcova D. et al. (14) 2016	N= 28 Soldador=14 Control=14	V=28	36-50 años	Respiratoria	Aunque los trabajadores no se quejaron de ningún síntoma, la presencia de marcadores de estrés oxidativo en el EBC de los trabajadores en comparación con los controles muestra un efecto biológico de la exposición a nanopartículas.
Chuang K-J. et al. (15) 2015	N=78 Soldador=66 Oficina=12	V=67 M=11	Sold.= 41-60,7 años Ofic.= 32-63,5 años	Respiratoria	Los trabajadores de soldadura y de oficina tras 5 días de exposición, presentaron elevación de KIM-1 y NGAL en la orina, siendo estas superiores en el grupo de soldadores. KIM-1 y NGAL son biomarcadores de daño renal, que indican principalmente lesión tubular renal.
Cena L.G. et al. (16) 2015	N= 44	V= 44	N.D.	Respiratoria	Estiman concentraciones depositadas en el aparato respiratorio.
Aktepe N. et al. (17) 2015	N=76 Joyeros =35 Control=41	V=76	Joyeros: 17-48 años Control: 17-45 años	Respiratoria y dérmica.	El depósito de las nanopartículas de plata a nivel celular y su interacción con la mitocondria alteran la respiración celular, generando especies reactivas de oxígeno (ROS), aumenta el daño al ADN de los leucocitos mononucleares y los niveles de sustancias oxidantes orgánicas (TOS) y de ceruloplasmina, y disminuye los de antioxidantes (TAS) y tioles.
Andujar P. et al. (18) 2014	N=42 Soldador=21 Control=21	Casos V=20 M=1 Control V=15 M=6	Soldador: 47-69 años Control: 47-69 años	Respiratoria	La gran mayoría estaba libre de síntomas al principio, pero el efecto acumulativo de las sustancias proinflamatorias responsables de la gran migración de macrófagos y de la producción de fibroblastos hacen que a largo plazo aparezcan manifestaciones respiratorias por irritación y derivadas de la fibrosis.

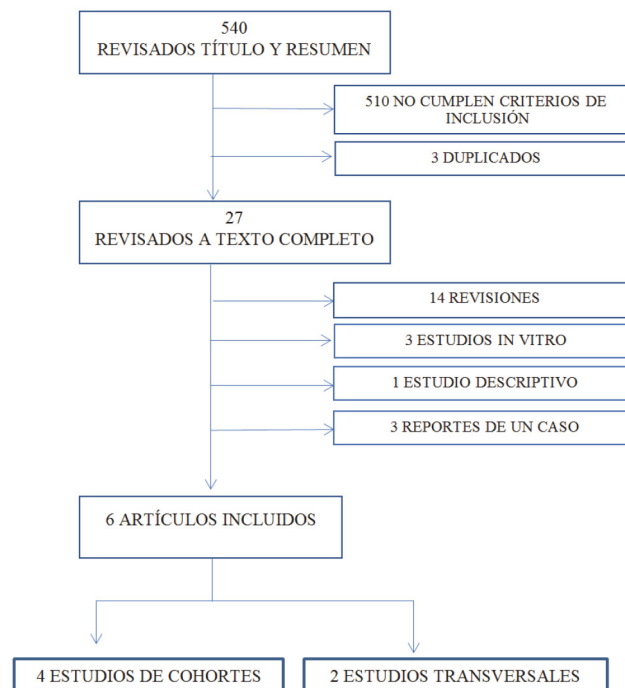
Ni: n: tamaño muestral. V: Varones. M: Mujeres. Sold.: soldadores. Ofic.: Trabajadores de oficina. N.D.: No disponible. 8-OHdG: 8-hidroxi-2-desoxiguanosina. 8-iso-PGF2α: 8-iso-prostaglandina F2α. IL-6: interleucina 6. NO: Óxido Nítrico. HCAEC: células endoteliales de arteria coronaria humanas. EBC: Aire Exhalado condensado. KIM-1: Molécula de lesión renal-1 (Kidney Injury Molecule-1). NGAL: Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin). ADN: Ácido Desoxirribonucleico. TAS: Total Antioxidante Status o Estado Antioxidante total. TOS: Total Antioxidante status o Estado Oxidativo total.

III. RESULTADOS

1. Selección de estudios

Las referencias bibliográficas obtenidas tras la combinación de las diferentes palabras claves fueron de 1681. Tras aplicar el filtro “estudios en humanos” se redujeron a 540. Con la lectura de título y resumen se descartaron 510 por no cumplir los criterios de inclusión y 3 duplicados. Se revisaron a texto completo los 27 artículos restantes. El diagrama de flujo de estudios incluidos y excluidos aparece en la [Figura 1](#).

Figura 1. Diagrama de flujo de publicaciones incluidas en el análisis.



Tras aplicar los criterios de exclusión, se obtienen un total de 6 estudios(13–18). Los artículos excluidos junto con el motivo de exclusión de cada uno se registraron en el [Anexo II](#).

Los 6 estudios obtenidos fueron 4 estudios de cohortes y 2 estudios transversales.

2. Resultados clínicos

Lai C-Y. et al⁽¹³⁾ seleccionaron a 163 trabajadores de los cuales, 118 se dedicaban a la soldadura de metales y 45 a tareas de oficina para medir los efectos de la exposición personal a material particulado menor a 2,5 micras (PM 2.5). Hallaron que la mayoría del material particulado 2,5 (PM 2.5) estaba constituido por nanopartículas de manganeso, hierro, cobre y zinc. También objetivaron un aumento significativo de los niveles urinarios de hierro, cobre, zinc y cadmio en los soldadores, niveles más altos de 8-OHdG (8-hidroxi-2'-desoxiguanosina) y 8-iso-PGF2 α (8-iso-prostaglandina F2 α) en soldadores que los trabajadores de oficina ($p < 0.05$), y que los niveles de 8-iso-PGF2 α en orina se asociaban significativamente con los niveles urinarios de manganeso, níquel, cobre y plomo. Y observaron que un aumento de 10 $\mu\text{g} / \text{m}^3$ en la concentración media de PM2.5 se asoció con un aumento del 2,15% en 8-OHdG y un aumento del 8,43% en 8-iso-PGF2 α en trabajadores de soldadura.

Por otro lado, en las células endoteliales de arteria coronaria humanas (HCAEC) expuestas a las muestras del área de soldadura observaron una disminución de la viabilidad celular, y un aumento significativo de la producción de 8-OHdG, interleucina

-6 (IL-6) y óxido nítrico (NO) ($p < 0.05$), es decir, datos de estrés oxidativo e inflamación a nivel del endotelio vascular.

Durante esta investigación la exposición personal a PM_{2.5} en trabajadores de soldadura fue significativamente menor ($48.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) que los límites de exposición permitidos (PEL) de la OSHA para partículas de fracción respirable ($5 \text{ mg} / \text{m}^3$).

Pelclova D. et al⁽¹⁴⁾ examinaron muestras de aire exhalado condensado (EBC) y de orina de 14 trabajadores expuestos al aerosol de óxido de hierro durante la producción de pigmentos. Casi todos los marcadores de oxidación de los lípidos, ácidos nucleicos y proteínas estaban elevados en el EBC de los trabajadores con respecto a los sujetos control, con una $p < 0.001$. Solamente no se elevó el aldehído C12. No hubo diferencias en la conductividad ni el pH en el EBC (5.4 ± 0.17 ; 5.30 ± 0.08) entre los trabajadores y controles. Tampoco hubo diferencia entre el pH de los fumadores con respecto a los controles.

En los trabajadores, se encontró una correlación no positiva entre los marcadores en EBC y la edad, los factores de estilo de vida (fumar, ingesta de alcohol) y la presencia de enfermedad, incluida la rinitis y la bronquitis crónica.

Por otro lado, los marcadores de estrés oxidativo en orina no fueron significativamente diferentes en trabajadores y en controles. Sin embargo, sí se observó correlación entre varios marcadores de estrés oxidativo en EBC y orina. Entre ellos, la concentración de MDA (malondialdehído), y aldehídos C6 y C9 en orina se correlacionaron con los niveles de los mismos marcadores en EBC. Además, el C6 en EBC se correlacionó con HNE, C7-C10 y 8-OHdG en orina.

Las concentraciones totales no excedieron el PEL para partículas de óxido de hierro, siendo el límite de la OSHA de $10 \text{ mg}/\text{m}^3$ para la concentración promedio ponderada por tiempo y el límite de exposición recomendado de $5 \text{ mg}/\text{m}^3$ según el NIOSH, si bien estos límites no han sido diseñados para nanopartículas.

Chuang K-J. et al⁽¹⁵⁾ investigaron los efectos en el cuerpo humano de la exposición pulmonar a PM 2.5 presente en el humo que se produce durante la soldadura de metal galvanizado y su toxicidad para los riñones. Los niveles urinarios de aluminio (Al), cobalto (Co), cromo (Cr), hierro (Fe), manganeso (Mn) y níquel (Ni) se elevaron tanto en el grupo de soldadores como en el de trabajadores de oficina, siendo este aumento significativamente superior en el grupo de los soldadores (especialmente los niveles de Al, Fe y Ni. También observaron un aumento significativo de los niveles urinarios de la molécula de lesión renal-1 (KIM-1 o Kidney Injury Molecule-1) y la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (NGAL o Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) ($p < 0.05$) mientras que en los trabajadores de oficina solo se elevaron los niveles de NGAL. Al correlacionar los niveles urinarios de los biomarcadores de daño renal KIM-1 y NGAL con los de los metales descubrieron que los niveles de NGAL se asociaron más significativamente con los niveles urinarios de Al ($r = 0.737$, $p < 0.001$), Cr ($r = 0.705$, $p < 0.001$), Fe ($r = 0.709$, $p < 0.001$) y Ni ($r = 0.657$, $p < 0.001$) que los niveles de KIM-1.

Cena L.G. et al⁽¹⁶⁾ tras estudiar las muestras obtenidas por un muestreador de deposición respiratoria de nanopartículas (NRD) metálicas gaseosas durante la soldadura de acero templado y acero inoxidable, se observó que la mayoría de las concentraciones de cromo y níquel en la soldadura de acero blando estaban dentro de los límites de exposición recomendados de NIOSH (Instituto Nacional para la Seguridad y Salud Ocupacional, de los Estados Unidos). En las muestras de los soldadores de acero inoxidable, las concentraciones estimadas de níquel y cromo hexavalente de tamaño nanométrico excedieron los límites de exposición recomendada (REL).

Las concentraciones de manganeso para ambos procesos de soldadura oscilaron entre $2,8$ y $199 \mu\text{g} / \text{m}^3$, las de níquel variaron entre 10 - $51 \mu\text{g} / \text{m}^3$, y las de cromo variaron 40 - $105 \mu\text{g} / \text{m}^3$. Las concentraciones de cromo hexavalente (Cr VI) variaron entre 0.5 - $1.3 \mu\text{g} / \text{m}^3$. Estos valores indican que 1-5% del nano-Cromo depositado estaba en el estado de valencia Cr (VI).

El porcentaje estimado de la nano-fracción de manganeso depositada en el sistema respiratorio de un soldador de acero blando varió entre 10 y 56% del total de manganeso presente en el humo de soldadura. Para la soldadura de acero inoxidable, los detectores NRD recolectaron el 59% del manganeso, el 90% del cromo y el 64% del níquel.

Aktepe N. et al.⁽¹⁷⁾ investigan el efecto genotóxico y oxidativo de la exposición a nanopartículas de plata, por vía inhalatoria y dérmica. Observaron que la exposición a nanopartículas de plata aumenta el daño al ADN de los leucocitos mononucleares y los niveles de sustancias oxidantes orgánicas (TOS o Total Oxidative Status) y de ceruloplasmina. Esta exposición además disminuye los antioxidantes (TAS, Total Antioxidative status) y los tioles, ya que la plata se depositó en la mitocondria alterando la función de la cadena respiratoria celular. Esto provoca la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) que desencadenan procesos patológicos entre los que se encuentran: el estrés oxidativo, alteración del ciclo celular, respuesta inflamatoria, daño al ADN (genotoxicidad), aberración cromosómica y apoptosis.

Andujar P. et al.⁽¹⁸⁾ estimaron que alrededor del 25% de las nanopartículas de manganeso, cromo y níquel presentes en el humo de soldadura se depositaron en todo el sistema respiratorio (vías respiratorias superiores 7-10% y región alveolar 11-14%). Observaron que la exposición a dichas nanopartículas metálicas estimulaba la producción de sustancias proinflamatorias (CXCL-8, IL-1 β , TNF- α , CCL-2, -3, -4), producía un aumento de la agregación de macrófagos (excepto Fe₃O₄), y un aumento en la proliferación de fibroblastos. Según los investigadores, este conjunto de alteraciones eran las responsables de los cambios, signos y síntomas que se observaron en estos trabajadores entre los que podemos señalar el daño mitocondrial, el daño en el ADN, la inflamación y fibrosis pulmonar.

IV. DISCUSIÓN

A día de hoy existe limitada información sobre el daño a la salud que pueden causar las nanopartículas metálicas. Los pocos estudios realizados en seres humanos y la novedad del tema hacen que estos compuestos sean objeto de estudio a fin de relacionar los posibles daños a la salud colectiva y/o laboral que pueden producir. Existe cierto nivel de conocimiento a partir de estudios *in vitro*, en animales y en flora acuática con datos parcialmente extrapolables a algunos ambientes laborales pero la realidad es que necesitamos profundizar en estudios que proporcionen un vínculo más sólido.

En 5 de los 6 estudios evaluados, la exposición a nanopartículas consiste en el contacto con el humo que se produce durante la soldadura de diferentes metales(13,15-18). Dicho humo estaba compuesto por distintas nanopartículas metálicas que variaban de un estudio a otro. La vía de absorción que se evalúa principalmente es la vía respiratoria, siendo solamente el artículo de Aktepe N. y colaboradores el que estudia también la vía dérmica como vía de absorción de las nanopartículas metálicas⁽¹⁷⁾.

Las principales nanopartículas identificadas fueron de hierro, cromo, manganeso, níquel, aluminio, zinc, cobre y plata. Siendo las más frecuentemente observadas las de hierro(13-15,18), cromo^(15,16,18) y manganeso^(13,16,18) seguidas por las de nanopartículas de níquel^(15,16).

Para llegar a estos resultados se utilizaron técnicas de medición directas (sobre el propio paciente/trabajador) e indirectas (sobre el ambiente). Entre las técnicas de medición directa podemos señalar: cromatografía líquida-electrospray, espectrometría de masas-ionización / espectrometría de masas, microfluorescencia de rayos X basada en sincrotrones, secciones de tejido pulmonar, medición de ROS, ceruloplasmina, análisis de los marcadores de estrés oxidativo en el EBC, NRD individuales durante la

soldadura con arco de acero templado y acero inoxidable y soldadura por arco con núcleo fundente de acero templado, filtros “closed-face filter cassettes” para tomar muestras de partículas totales.

Los efectos tóxicos producidos por la exposición a nanopartículas metálicas que se objetivaron en el presente estudio fueron: aumento de sustancias proinflamatorias, aumento de la agregación de macrófagos, proliferación de fibroblastos, producción de ROS, daños en la mitocondria y en el ADN, y toxicidad cardiovascular^(13,14), toxicidad pulmonar^(14,18) y nefrotoxicidad⁽¹⁵⁾. No encontrándose ningún resultado donde se visualizasen efectos cancerígenos ni teratogénicos, lo cual no descarta estos posibles efectos, que deberían ser evaluados en futuras investigaciones.

Otro punto a destacar es que uno de los efectos tóxicos, secundarios a la exposición a nanopartículas metálicas, en la mayoría de los casos consistía en un aumento de los marcadores de estrés oxidativo^(13,14,17) y que solo en dos de los estudios se correlaciona un metal específico con el efecto tóxico^(14,17) mientras que en el resto se hace mención a una combinación de nanopartículas como responsables de los efectos observados^(13,15,16,18). Por ejemplo, en el estudio de Chuang K-J. et al donde se objetiva que la exposición a la combinación de nanopartículas de Al, Cr, Fe y Ni produce lesión renal⁽¹⁵⁾ o en la investigación de Lai C-Y. et al donde la exposición a la combinación de nanopartículas de Mn, Fe, Cu y Zn provocó daño cardiovascular⁽¹³⁾.

Los hallazgos principales de los estudios analizados revelan que las nanopartículas metálicas afectan diferentes órganos y sistemas.

El aparato respiratorio es la principal vía de entrada de las nanopartículas constituyendo por ello una amenaza particular. En el proceso de la soldadura los trabajadores se exponen a un complejo aerosol de gases (monóxido de carbono, ozono) y humos metálicos peligrosos compuestos por partículas de varios tamaños. Hasta el 80% del total de partículas emitidas en el humo de soldadura son nanopartículas, que al ser inhaladas por los soldadores se depositan a lo largo de las vías respiratorias.⁽¹⁴⁾ La composición química exacta de los humos de soldadura depende del material que se está soldando y del electrodo usado. Por ello, las nanopartículas desprendidas durante la soldadura en los diferentes estudios no son las mismas. Por ejemplo, en los vapores de soldadura manual del estudio de Andujar y colaboradores⁽¹⁸⁾ la composición elemental era predominantemente hierro presente como nanopartículas de óxido metálico de la forma Fe_3O_4 , manganeso y cromo esencialmente.

En el estudio de Cena L.G y sus colaboradores⁽¹⁶⁾ se estima que alrededor del 25% de las partículas de Mn, Cr y Ni se depositan en todo el sistema respiratorio (vías respiratorias superiores 7-10% y la región alveolar 11-14%) estimulando la producción de sustancias proinflamatorias, aumentando la agregación de macrófagos y la proliferación de fibroblastos.

Con frecuencia el trabajo en parejas provocaba que los trabajadores estuvieran expuestos tanto a sus propios humos de soldadura como a los generados por su compañero, lo que aumenta el nivel de interacción entre estas nanopartículas y el trabajador. El uso de ventiladores controlados por el trabajador parecía ser ineficaz cuando los soldadores trabajaban en parejas y muy variable cuando los soldadores enfrentaban directamente a los ventiladores y durante el clima frío cuando los ventiladores estaban apagados. En el estudio de Cena L.G y sus colaboradores⁽¹⁶⁾ no se encontró correlación entre el movimiento del aire y la exposición, además no pudimos constatar como controlaron las pérdidas, el tiempo de seguimiento, el proceso de selección de la muestra ni el daño generado mediante datos clínicos (signos y síntomas de los trabajadores).

En conclusión, los soldadores están expuestos a grandes cantidades de nanopartículas metálicas y como consecuencia de ello, estos estudios han demostrado que pueden desarrollar efectos adversos como inflamación y fibrosis pulmonar por el aumento considerable de los fibroblastos, daño mitocondrial, daño en el ADN y estrés oxidativo, que podrían acabar generando cáncer de pulmón, asma ocupacional y fiebre de los humos metálicos.

Según la información recopilada, las nanopartículas contenidas en los humos de la soldadura pueden producir daño en el sistema cardiovascular. El daño cardiovascular se manifiesta por el incremento de varios biomarcadores de lesión cardiovascular como la 8-OHdG y 8-iso-PGF2 alfa que refleja un aumento de las catecolaminas, vasoconstricción, hipertensión arterial y efectos directos, como la hipercolesterolemia. Además, mediante el cultivo de células endoteliales demostraron el efecto tóxico en este sistema al objetivar datos de estrés oxidativo, inflamación de estas células y disminución de su viabilidad.⁽¹³⁾

El sistema renal es otro de los afectados en los trabajadores expuestos a los humos de soldadura. Hemos evidenciado un aumento de los biomarcadores de lesión renal KIM-1 y NGAL, y del Al, Cr y Mn urinario. Cabe destacar que el biomarcador NGAL parece ser un biomarcador útil para el diagnóstico precoz de la lesión renal ocupacional por humo de metales en soldadores y que sus niveles se correlacionan de forma significativa con los niveles urinarios de aluminio, cromo, hierro y níquel. Después de ajustar la creatinina urinaria por cada trabajador y medir los niveles urinarios de Al, Mn, Fe, Ni, Cu, Zn, Cd y Pb en soldadores y oficinistas antes y después de la exposición, se observó que el Fe, Cu, Zn y Cd fueron significativamente más altos en trabajadores de soldadura después de la exposición⁽¹⁵⁾. En resumen, aunque los estudios epidemiológicos han intentado vincular la exposición ocupacional a la nefrotoxicidad, se requiere un enfoque integral para establecer la correlación y así proporcionar evidencia más sólida.

En los trabajadores de la plata las vías de penetración más importantes de estas nanopartículas la constituyen la dérmica y la inhalatoria. Cuando hay sobreexposición a la plata, ésta puede acumularse en la piel, hígado, riñones, córnea, encías, membranas mucosas, uñas y bazo. En el estudio de Aktepe N. et al se hace mención particular a la vía respiratoria. En esta vía, la plata entra en contacto con la mucosa, penetrando en la célula por endocitosis y depositándose en la mitocondria. Ahí causa un daño directo que altera la función de la cadena respiratoria celular, resultando este proceso en la generación de ROS y estrés oxidativo⁽¹⁷⁾. No hemos encontrado en esta publicación que estudien la vía dérmica como vía de penetración de la plata aunque hacen mención a ella.

V. CONCLUSIONES

La integración general de los datos proporcionados nos adentran en el concepto del posible daño a la salud que pueden causar las nanopartículas metálicas en el ámbito laboral. A pesar del nivel de evidencia de los artículos seleccionados, las nanopartículas metálicas sí parecen afectar a la salud de los trabajadores expuestos.

Estos estudios pueden servir como base para futuras investigaciones con diseños más potentes que aporten una mayor evidencia científica.

Se debería hacer una vigilancia de las condiciones de trabajo y de la salud más estrecha y un uso adecuado de los medios de protección colectivos e individuales. Por ejemplo, en soldadores fomentar el uso de pantallas de protección individual que integren un mecanismo de protección respiratoria frente a partículas.

Se deberían incorporar medidores y dosificadores de nanopartículas de última generación en los sectores industriales con mayor exposición a nanopartículas metálicas. Ya que los dosificadores proporcionan una idea de la cantidad de nanopartículas que se depositan a lo largo de las vías respiratorias.

Se recomienda a los empresarios la adopción de sistemas de ventilación adecuados y de maquinarias innovadoras, como las que en la salida de la antorcha tienen un sistema de extracción de humo de potencia variable, que disminuirían la inhalación de humo de soldadura y con ello de las nanopartículas.

Siempre que sea posible se recomienda evitar la soldadura en parejas para disminuir la cantidad de humo entre los soldadores.

Se debería llevar a cabo un consenso sobre las condiciones de trabajo y niveles de exposición aceptables para que la legislación sea más específica y garantice que la aplicación de las medidas que se establezcan sea generalizada.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Veiga-Álvarez Á, Daniel Sánchez-de-Alcáza, María Martínez-Negro, Ana Barbu, Juan B. González-, Díaz, et al. Riesgos para la salud y recomendaciones en el manejo de nanopartículas en entornos laborales. *Med Segur Trab*. 2015;61(239):143-161.
2. Comisión Europea. COMUNICACIÓN DE LA COMISIÓN AL PARLAMENTO EUROPEO, AL CONSEJO Y AL COMITÉ ECONÓMICO Y SOCIAL EUROPEO Segunda revisión de la normativa sobre los nanomateriales [Internet]. 2012. Disponible en: <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:52012D0572&from=ES>
3. Frejo M, Díaz MJ, Lobo M, García J, Capó M. Nanotoxicología ambiental: retos actuales. *Med Balear*. 2011;26(2):36-46.
4. Maria Gràcia Rosell Farràs, Lluís Pujol Senovilla. Nota Técnica de prevención 797: Riesgos asociados a la nanotecnología [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) C/ Torrelaguna, 73 - 28027 Madrid; 2008. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/786a820/797%20web.pdf>
5. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. SEGURIDAD Y SALUD EN EL TRABAJO CON NANOMATERIALES [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) C/ Torrelaguna, 73 - 28027 Madrid; 2015. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/2015%20Seguridad%20y%20salud%20en%20el%20trabajo%20con%20nanomateriales/SST%20con%20nanomateriales.pdf>
6. Nanomateriales - ECHA [Internet]. [citado 31 de enero de 2018]. Disponible en: <https://echa.europa.eu/es/regulations/nanomaterials>
7. Las Enfermedades Profesionales en el sector metal [Internet]. Disponible en: http://portal.ugt.org/saludlaboral/publicaciones/manual_estudio/2009-05.pdf
8. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), Josefa Aguilar Franco, Mercedes Colorado Soriano, Virginia Gálvez Pérez, M^a Teresa Sanchez Cabo, M^a Encarnación Sousa Rodríguez. Riesgos derivados de la exposición a nanomateriales en el sector de la automoción [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) C/ Torrelaguna, 73 - 28027 Madrid; 2016. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FICHAS%20DE%20PUBLICACIONES/EN%20CATALOGO/Higiene/Riesgos%20nanomateriales%20automocion.pdf>
9. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT), Josefa Aguilar Franco, Mercedes Colorado Soriano, Virginia Gálvez Pérez, M^a Teresa Sanchez Cabo, Fernando Sanz Albert, et al. 83.1: 15 RIESGOS DERIVADOS DE LA EXPOSICIÓN A NANOMATERIALES EN DISTINTOS SECTORES: CONSTRUCCIÓN [Internet]. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) C/ Torrelaguna, 73 - 28027 Madrid; 2015. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/Riesgos%20derivados%20nanomateriales%20construccion.pdf>
10. Welch V, Petticrew M, Tugwell P, Moher D, O'Neill J, Waters E, et al. PRISMA-Equity 2012 Extension: Reporting Guidelines for Systematic Reviews with a Focus on Health Equity. *PLoS Med*. 30 de octubre de 2012;9(10):e1001333.
11. Manterola D C, Zavando M D. Cómo interpretar los «Niveles de Evidencia» en los diferentes escenarios clínicos. *Rev Chil Cir*. diciembre de 2009;61(6):582-95.
12. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2007;4(10):e297.
13. Lai C-Y, Lai C-H, Chuang H-C, Pan C-H, Yen C-C, Lin W-Y, et al. Physicochemistry and cardiovascular toxicity of metal fume PM2.5: a study of human coronary artery endothelial cells and welding workers. *Sci Rep* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 4 de enero de 2018];6(1). Disponible en: <http://www.nature.com/articles/srep33515>
14. Pelclova D, Zdimal V, Kacer P, Fenclova Z, Vlckova S, Syslova K, et al. Oxidative stress markers are elevated in exhaled breath condensate of workers exposed to nanoparticles during iron oxide pigment production. *J Breath Res*. 1 de febrero de 2016;10(1):016004.

15. Chuang K-J, Pan C-H, Su C-L, Lai C-H, Lin W-Y, Ma C-M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with heavy metal exposure in welding workers. *Sci Rep* [Internet]. 17 de diciembre de 2015 [citado 1 de enero de 2018];5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4682179/>
16. Cena LG, Chisholm WP, Keane MJ, Chen BT. A Field Study on the Respiratory Deposition of the Nano-Sized Fraction of Mild and Stainless Steel Welding Fume Metals. *J Occup Environ Hyg*. 2015;12(10):721-8.
17. Aktepe N, Kocyigit A, Yukselten Y, Taskin A, Keskin C, Celik H. Increased DNA damage and oxidative stress among silver jewelry workers. *Biol Trace Elem Res*. abril de 2015;164(2):185-91.
18. Andujar P, Simon-Deckers A, Galateau-Sallé F, Fayard B, Beaune G, Clin B, et al. Role of metal oxide nanoparticles in histopathological changes observed in the lung of welders. *Part Fibre Toxicol*. 13 de mayo de 2014;11:23.

VII. ANEXOS

Anexo I. Estrategias de búsquedas en bases de datos y número de artículos obtenidos

Base de datos	Estrategia de búsqueda	N.º de artículos
MEDLINE	((("Nanoparticles/toxicity"[Majr] OR ("Nanostructures/adverse effects"[Majr] OR "Nanostructures/toxicity"[Majr]))) OR (((nanomaterials[Title] OR nanoparticles[Title] OR nanostructures[Title])) AND toxicity[Title])) AND	772
SCIELO	((("Occupational Exposure"[Mesh] OR "Occupational Diseases"[Mesh] OR "Workplace"[Mesh])) OR "environmental exposure"[MeSH Terms])	10
	Nanomateriales OR nanopartículas OR nanoestructuras AND toxicidad	12
IBECS	Nanomateriales OR nanopartículas AND enfermedad	5
	Nanopartículas OR nanomateriales AND exposición	9
	Nanopartículas OR nanomateriales AND toxicidad	12
	Exposición AND metal\$ AND enferm\$	23
	Laboral AND metal\$	45
	Ocupacional AND metal\$	32
LILACS	Nanopartículas exposición laboral	3
	Nanopartícula\$ metal\$ humanos	13
	Nanopartícula\$ enfermedad	17
	Nanopartícula\$ toxi\$	65
	Enfermedad profesional metal\$	19
WOS	TS=(nanoparticles OR nanostructures OR nanomaterials) OR TI=(nanoparticles OR nanostructures OR nanomaterials)	787.140
	TS=("occupational exposure" OR "occupational diseases" OR workplace OR "environmental exposure") OR TI=("occupational exposure" OR "occupational diseases" OR workplace OR "environmental exposure")	278.798
	TS=(toxicity OR "adverse effects") OR TI=(toxicity OR "adverse effects")	2.712.093
	#1 AND #2 AND #3	651

Anexo II. Artículos excluidos y causa de exclusión

Autor	Referencia	Causa de exclusión
Phillips J et al.	American journal of industrial medicine 53:763–767(2010)	Reporte de un caso
Voitzuk A et al.	Medicina (Buenos Aires) 2014; 74: 397-399	Reporte de un caso
Świdwińska AM. et al.	Medycyna pracy 2015;66(3):429–442	Revisión
Świdwińska AM et al.	Medycyna pracy 2017;68(4):545–556	Revisión
Gutiérrez González L et al	Med segur trab (internet) 2013; 59 (231) 276-296	Revisión
Cheng T-H. et al.	Ann Thorac Surg. 1 de febrero de 2012;93(2):666-9.	Reporte de un caso
Takamiya A.S.	Aleph. 10 de junio de 2013;108 f. : il. + 1 CD-ROM	Estudio in vitro
Armstead A.L. et al.	Int J Nanomedicine. 2016;11:6421-33.	Revisión
Gutiérrez Antezana A.F. et al.	Med Segur Trab. 2016;62(242):79–95.	Revisión
Gonzalez L. et al.	Mutat Res Rev Mutat Res. junio de 2016;768:14-26	Revisión
Som C. et al.	Environ Int. agosto de 2011;37(6):1131-42.	Revisión
Larese Filon F. et al.	Int J Hyg Environ Health. 2016;219(6):536-44.	Revisión
Brouwer DH et al.	Int J Hyg Environ Health. 1 de agosto de 2016;219(6):503-12.	Revisión
Latvala S. et al	PLoS ONE [Internet]. 19 de julio de 2016;11(7).	Estudio in vitro
Mestieri LB et al.	J Appl Oral Sci. diciembre de 2014;22(6):554-9.	Estudio in vitro
Veiga-Álvarez Á. et al.	Med Segur Trab. 2015;61(239):143–161.	Revisión
Mehrdad Rafati Rahimzadeh et al.	Caspian J intern med 2017;8(3):135-145	Revisión
Mosquera X et al.	Ciencia&trabajo.cl/año 18/num55/Enero-abril 2016	Estudio descriptivo
Weldon B et al.	Nanotoxicology,2016, 10:7, 945-956	Revisión
Willhite C et al.	Crit Rev Toxicol. 2014 october; 44 (suppl 4): 1-801	Revisión
Aguzzi A et al.	Archivos Venezolanos de Farmacología y terapéutica. Vol 29, número 3,2010	Revisión

Anexo III. Listado de abreviaturas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
Al	Aluminio
CCL-2	MCP-1: Proteína quimiotáctica de monocito-1
CCL-3	MIP-1 α : Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 alfa
CCL-4	MIP-1 β : Proteína Inflamatoria de Macrófagos-1 beta
CLP	Classification, Labelling and Packaging of substances and mixtures
CNT	Nanotubos de Carbono
Cr	Cromo
Cr VI	Cromo hexavalente
Co	Cobalto
Cu	Cobre
CXCL-8	IL-8: Interleucina 8
EBC	Aire Exhalado condensado
EU-OSHA	Agencia de información de la Unión Europea para la seguridad y la salud en el trabajo
Fe	Hierro
Fe ₃ O ₄	Óxido ferroso férrico
HCAEC	Células endoteliales de arteria coronaria humanas
IARC	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IBECS	Índice Bibliográfico Español de Ciencias de la Salud
INSSBT	Instituto Nacional de seguridad, salud y bienestar en el trabajo de España
KIM-1	Molécula de lesión renal-1 (Kidney Injury Molecule-1)
LILACS	Literatura Latinoamericana y del Caribe en CC de la Salud
LPRL	Ley de Prevención de Riesgos Laborales
MDA	Malondialdehído
MeSH	Medical Subject Headings
Mn	Manganeso
NGAL	Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin).
Ni	Níquel
Nm	Nanómetros
NO	Óxido Nítrico
NRD	Muestreadores de deposición respiratoria de nanopartículas

NIOSH	Instituto nacional de seguridad y salud en el trabajo de Estados Unidos
OCEBM	Escala del Centro de Medicina basada en la Evidencia de Oxford
8-OHdG	8-hidroxi-2-desoxiguanosina
8-OHG	8-hidroxiguanosina
8-iso-PGF ₂ α	8-iso-prostaglandina F ₂ α
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
Pb	Plomo
PEL	Límite de Exposición Permitido
PM 2.5	Material particulado menor a 2,5 micras
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
REACH	Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals
REL	Límite de Exposición Recomendada
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
RSP	Reglamento de los Servicios de Prevención
SCIELO	Scientific Electronic Library Online
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TAS	Total Antioxidative Status o Estado Antioxidante total
TiO ₂	Dióxido de Titanio
TNF- α	Factor de necrosis tumoral alfa
TOS	Total Oxidative status o Estado Oxidativo total
WOS	Web of Science
Zn	Zinc