

Invest. Medicoquir 2022;14 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Nanopartículas: toxicidad general e inmunotoxicidad

Nanoparticles: general toxicity and immunotoxicity

Janet Cueto González,^I Elizabeth Cuétara Lugo,^{II} Tania Sánchez Cabrales,^{II}
Tammy Alonso Díaz,^{II} Elizabeth Reyes Reyes.^{II}

I. Facultad Ciencias Médicas: "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba

II. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba

RESUMEN

Las nanopartículas en la actualidad se encuentran entre los nanomateriales ampliamente estudiados. Las características de estas como tamaño, superficie, carga, estabilidad y estructura; determinan sus propiedades físico-químicas y su interacción con la materia viva. El objetivo de esta revisión es describir el estado del arte en cuanto a la evaluación de la toxicidad de las nanopartículas. Los mecanismos de toxicidad tras la exposición a las nanopartículas dependen de las rutas en que estas puedan acceder al organismo, el mecanismo más importante es la generación de ROS con la subsecuente formación de estrés oxidativo en los tejidos. Incluye daño al ADN, irregularidad en la señalización celular, cambios en la motilidad celular, citotoxicidad, apoptosis, iniciación y promotor del cáncer. El nivel de generación de ROS depende su naturaleza química. No existen protocolos internacionales aceptados para la caracterización de los nanomateriales. La gran diversidad de ensayos utilizados en los trabajos publicados constituye uno de los problemas en la evaluación de la posible toxicidad, no obstante, existen estudios *in vivo* e *in vitro* que permiten evaluar la viabilidad celular, la genotoxicidad y la inmunogenicidad. Se precisa de consenso

y Procedimientos Normalizados de Operaciones para la discusión de resultados entre los distintos grupos que trabajan la temática.

Palabras clave: nanopartículas, citotoxicidad, genotoxicidad, inmunogenicidad

ABSTRACT

The nanoparticles are currently among the widely studied nanomaterials. The characteristics of nanoparticles, their size, surface, load, stability and structure; determine its physico-chemical properties and its interaction with living matter. The objective of this review is to describe the state of the art in terms of evaluating the toxicity of nanoparticles. The mechanisms of toxicity after exposure to nanoparticles depend on the routes in which they can access the organism, the most important mechanism is the generation of ROS with the subsequent formation of oxidative stress in the tissues. It includes DNA damage, irregularity in cell signaling, changes in cell motility, cytotoxicity, apoptosis, cancer initiation and promotion. The level of ROS generation depends on its chemical nature. There are not international guidelines for the characterization of nanomaterials. The great diversity of tests used in the published works constitutes one of the problems in the evaluation of possible toxicity, however there are *in vivo* and *in vitro* studies that allow evaluating cell viability, genotoxicity and immunogenicity. Consensus and Standardized Operating Procedures are required to discuss results between the different groups that work on the subject.

Key words: nanoparticles, cytotoxicity, genotoxicity, immunogenicity.

INTRODUCCIÓN

Las nanopartículas (NPs) en la actualidad se encuentran entre los nanomateriales ampliamente estudiados, poseen dimensiones externas del orden de 100 nm o menos.¹⁻⁴ Se clasifican en base a su morfología, tamaño y sus características químicas.⁴

Las características de estas; su tamaño, su superficie, su carga, su estabilidad y su estructura determinan sus propiedades físico-químicas y su interacción con la materia viva. El tamaño influye en la capacidad de orientación, determinando su

toxicidad y su estabilidad. ⁵ Autores plantean que la toxicidad de las NPs depende de su composición química y su superficie. ^{6,7}

La toxicidad de las NPs es un tema actual y controversial. Se conoce que la evaluación de la toxicidad de un compuesto es ensayo-específica, depende del modelo biológico y de las rutas de exposición (inhalación, dérmica, oral, parenteral). ⁸ En el caso de las NPs, los efectos tóxicos de estas están relacionados con: la disrupción de membranas, la variación del potencial de membrana, la oxidación de proteínas, ⁹ la interrupción en la transmisión de energía y la liberación de componentes tóxicos. Estos efectos nocivos se atribuyen a la capacidad de las NPs para inducir estrés oxidativo con implicaciones sistémicas de tipo hormonal, inflamatoria, teratogénica y genotóxica.¹⁰

El creciente uso de los nanomateriales en la industria biomédica y farmacológica hace que cada día exista un incremento de estudios que evalúan la toxicidad de estos materiales. ² A pesar de esto no existen guías internacionales que normen la evaluación de las NPs.

Para la realización del artículo se recopiló la información a partir de las bases de datos de diferentes buscadores (Medline-Pubmed, Cochrane, Scopus y SciELO) se consultaron artículos publicados en el periodo entre el 2012 y 2020.

DESARROLLO

Toxicidad de las nanopartículas

En la actualidad, casi 2 mil productos que contienen partículas, materiales o dispositivos de dimensiones nanométricas se están comercializando alrededor del mundo. Sin embargo, cuando los productos con componentes de dimensiones nanos concluyen su vida útil y son desechados inadecuadamente, podrían convertirse en un problema de contaminación ambiental o de salud pública. ¹¹

Existe una gran controversia si el beneficio de dichas nanopartículas es mayor al daño que pudiesen ocasionar muchas de estas al ser consumidas por el ser humano o el impacto que pudiesen tener en el medio ambiente, ya que por su pequeño tamaño pueden cruzar diversas barreras biológicas en el ser humano, formando depósitos en órganos sensibles. ² Autores plantean que los efectos adversos de las NPs en la salud humana dependen de propiedades individuales,

propiedades fisicoquímicas, así como a la exposición y la composición química, el tamaño de la partícula, la forma, el estado de aglomeración, la carga, la porosidad y las propiedades electromagnéticas.¹

La inhalación de partículas ultrafinas equivalentes a las NPs en tamaño, está asociada con efectos adversos pulmonares y cardiovasculares.^{9,12} El sistema respiratorio es un blanco importante de la toxicidad de las NPs.¹³ Al ser inhaladas, llegan a los pulmones donde se depositan en los diferentes compartimentos de este sistema,⁷ donde pueden provocar inflamación, fibrosis. Provenientes del aire o por el uso de cosméticos y cremas solares, se pueden incorporar al organismo vía dérmica. Se ha reportado que las NPs de óxido de Zinc empleadas en bloqueadores solares producen estrés oxidativo y daño al ADN en células procariontas y eucariotas.²

La ingestión de NPs está relacionada con daños severos en el tracto gastrointestinal a nivel del hígado y el bazo, además de afectar el riñón. Desde el punto de vista bioquímico, provocan la disminución de la creatinina, el incremento en la excreción de la N-acetilβ-D-glucosaminidasa en orina y de la hemoglobina en sangre.⁹ Las NPs retenidas en el estómago, reaccionan con el jugo gástrico y producen aumento del pH conduciendo a la alcalosis metabólica que a modo de compensación renal aumenta el tamaño del glomérulo, disminuye el lumen de las cápsulas de Bowman y expresa signos de glomerulonefritis.¹⁴

En toxicología un blanco importante es el ADN. Las NPs actúan directamente sobre el material genético e inducen genotoxicidad y mutagenicidad.¹⁵ Jovic y colaboradores plantean que el daño al ADN producido por las NPs no está claro si es nanoespecífico o no. Los mecanismos de la genotoxicidad incluyen los directos interacciones físicas NP-ADN después de la internalización a la célula e indirecto mediados por la capacidad de las partículas para inducir una reacción inflamatoria y generar un exceso de especies reactivas de oxígeno ROS por sus siglas en inglés.¹⁶

Dependiendo de la etapa del ciclo celular las NPs que ingresan al núcleo pueden reaccionar directamente con el ADN organizado en cromatina o con los cromosomas. Durante la interfase pueden inhibir la replicación e interferir en el proceso de transcripción. La interacción directa con los cromosomas durante la mitosis conduce a la rotura de estos y alteraciones del proceso de división, lo que provoca efectos clastógenos o aneugénicos.¹⁶

Mecanismo de Toxicidad de NPs

En las investigaciones de toxicidad de las NPs sistemáticamente se correlaciona el efecto tóxico con las propiedades fisicoquímicas de las mismas. El mecanismo de toxicidad más importante es la generación de ROS con la subsecuente formación de estrés oxidativo en los tejidos. Incluye daño al ADN, irregularidad en la señalización celular, cambios en la motilidad celular, citotoxicidad, apoptosis, iniciación y promotor del cáncer.¹² Estos efectos tóxicos se manifiestan a nivel molecular, celular y tisular. A nivel molecular pueden producir cambios conformacionales de las proteínas que comprometen su función, por ejemplo, las NPs de óxido de hierro se unen a la transferrina y producen cambios irreversibles en la estructura y función de esta. A nivel celular causan alteraciones de membranas, cuando se rompe la integridad de las membranas celulares se generan ROS, daño al ADN, las proteínas y los lípidos. Al acumularse en los tejidos causan inflamación.¹⁷

Inmunogenicidad de las NPs

Para la comunidad científica una de las preocupaciones relacionadas con el uso de estas es su inmunogenicidad. El sistema inmune puede ser un blanco deseado o indeseado de las NPs. El conocimiento de las interacciones entre ambos permanece incompleto, los datos publicados indican que la inmunotoxicidad de NPs se asocia principalmente con la inflamación,¹⁸ cuando las NPs interactúan con las células del sistema inmune macrófagos, monocitos, células dendríticas y linfocitos activan una respuesta inflamatoria nanoespecífica vía generación de especies reactivas de oxígeno y liberan citoquinas pro-inflamatorias.¹

La interacción de las NPs con el sistema inmune puede conducir a una inmunosupresión, hipersensibilidad, inmunogenicidad y autoinmunidad, implicando los mecanismos de inmunidad innata y adaptativa.¹ Estos mecanismos y las consecuencias biológicas de esta interacción no se conocen bien. La disminución de ambas respuestas inmune puede llevar a una menor respuesta del organismo frente a patógenos.¹⁹

En estudios *in vitro* e *in vivo* demostraron que las NPs inorgánicas principalmente derivadas de fulerenos y las metálicas producen una inmunosupresión, disminuyen la producción de anticuerpos en respuesta al antígeno, reducen la actividad de las NK y disminuyen la proliferación de los linfocitos.¹⁹

Existen reportes que consideran a las AgNPs y a la plata coloidal como inmunomoduladores o como un segundo mecanismo de defensa inmune, atribuyéndoles una amplia actividad terapéutica por sus efectos inmunes, entre ellos los antiinflamatorios.²⁰ Estudios *in vitro* muestran que las AgNPs, al igual que muchas otras nanopartículas, pueden inducir la producción de citoquinas en macrófagos. *In vivo* no se ha podido demostrar claramente si la exposición oral produce respuestas inmunes no específicas. Sin embargo, se ha demostrado que cuando se utiliza por administración Intravenosa el sistema inmune es el objetivo específico para ocasionar la toxicidad.²¹

Eventos de toxicidad por sistemas

El sistema respiratorio es la principal vía de entrada para las partículas ambientales. Tras la inhalación de AgNPs se han observado depósitos en la cavidad nasal, en la región alveolar de los pulmones y ganglios linfáticos pulmonares,⁹ en el bazo, el hígado, los riñones y el cerebro.²² Estas NPs depositadas en el pulmón provocan una respuesta inflamatoria, ya que la fagocitosis de las AgNPs puede conducir a la activación de macrófagos alveolares y la liberación de quimiocinas, citoquinas, ROS y otros mediadores que originan como resultado una continua inflamación.^{9,23} En estudios con piel dañada se han observado, tras la exposición a estas NPs, depósitos de plata dentro de la piel, lo que se conoce como argiria. Las NPs pueden ser fagocitadas por los queratinocitos epidérmicos desencadenando una respuesta inflamatoria.^{9,12}

Además del daño al ADN, también se ha observado que la exposición de AgNPs induce la liberación de una serie de marcadores proinflamatorios, principalmente el factor de necrosis tumoral alfa TNF α , macrófagos intravasculares pulmonares y el factor estimulante de colonias de granulocitos.^{1,9}

Por sus excelentes propiedades las NPs de carbono son de las más utilizadas; estas propiedades también son causa de los efectos adversos sobre la salud. Como consecuencia el daño al ADN puede iniciar y promover la carcinogénesis, tener impactos en la fertilidad.¹⁶ Los nanotubos de carbono están asociados a la producción de estrés oxidativo, inflamación y apoptosis. Se acumulan en el pulmón donde causan inflamación y fibrosis. Estudios que evalúan los efectos de estas NPs en el sistema reproductivo reportan malformaciones fetales tras la exposición a bajas dosis.²⁴ González Muñoz y colaboradores plantean que

estudios realizados en ratones revelan que la inhalación de NTC reduce la respuesta inmune a través de un mecanismo que implica la liberación del TFG- β 1, lo que provoca el aumento de la expresión de moléculas cuya función es inhibir la proliferación de las células T. ²⁵

Las ZnONPs tienen actualmente un amplio uso en gran variedad de productos, estas han sido probadas *in vitro* en diferentes tipos celulares, comprobando que generan estrés oxidativo y daño al ADN. ^{2,22} Estas NPs inducen inmunosupresión *in vitro* e *in vivo*, dependiendo del tamaño y la carga. Se plantea que suprime la inmunidad innata de manera similar a las células asesinas naturales NK. ²⁵

De Jong y colaboradores plantean que las NPs de óxido de cobre inducen cambios en los parámetros hematológicos, así como aumento de la alanina aminotransferasa, marcador químico de daño hepático, alteraciones histopatológicas inflamación, ulceración y degeneración en la médula ósea, el estómago y el hígado. ²⁶ Las NPs metálicas por sus efectos sobre el sistema inmune están implicadas en las enfermedades alérgicas. En general son causa de dermatitis alérgica por contacto, dermatitis atópica, asma bronquial. ²⁷

Estrategias para la evaluación de la toxicidad de nanopartículas

Debido al creciente uso de las NPs que finalmente tienen contacto directo con el ser humano y el medio ambiente, en la actualidad existe un incremento en el número de estudios relacionados con la toxicidad de las mismas donde se han empleado una gran variedad de nanocompuestos. ²

No existen guías internacionales aceptadas para la caracterización de los nanomateriales. Estados Unidos de América ha regulado los diversos nanomateriales sin disposiciones específicas, esto acorde a su uso y posible riesgo al ser empleados en productos de contacto humano; de manera general las nanopartículas están reguladas sin una especificación en particular como Sustancias Químicas Peligrosas y Pesticidas por la Agencia de Protección Ambiental, cuando dichas nanoestructuras son empleadas en comida, fármacos o cosméticos, se encuentran regulados bajo la Ley de Alimentos, Drogas y Cosméticos emitida por la Agencia de Alimentos y Drogas. Por su parte, la Unión Europea regula los nanomateriales bajo la normativa de Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Productos Químicos, en Asia no existe una regulación general como en el caso de la Unión Europea, sin embargo, en

los diferentes países existe en la Ley el concepto de nanomaterial o nanopartícula.²

La gran diversidad de ensayos utilizados en los trabajos publicados constituye uno de los problemas en la evaluación de la posible toxicidad. Las alternativas a los ensayos con animales son claramente necesarias y los métodos *in vitro* pueden ofrecer oportunidades importantes. En adición a eso los ensayos *in vitro* ofrecen la posibilidad de filtrar la toxicidad de NPs, limitando número de NPs que deben probadas *in vivo*.¹⁹ Se utilizan comúnmente en la definición del perfil toxicológico de productos químicos y farmacéuticos, son menos costosos de realizar, éticamente más aceptables, más fáciles de controlar y reproducir.²⁸

Mediante estudios *in vivo* se pueden evaluar los posibles efectos tóxicos de mayor relevancia, tanto a nivel pulmonar como cardiovascular, atendiendo a efectos tales como la proliferación celular y el estrés oxidativo. Así mismo, pueden ser investigados los efectos sobre cualquier otro órgano como el cerebro, hígado, corazón y riñones. En general, los datos disponibles de toxicidad *in vivo* de los NMs son escasos, centrándose básicamente en los metales insolubles y los óxidos metálicos.¹² En los estudios de toxicidad se incluyen test morfológicos que detectan cambios microscópicos y ultraestructurales, además daños funcionales.²⁹

Estudios de viabilidad celular

Los estudios de viabilidad celular son capaces de detectar mediante diferentes mecanismos celulares, los efectos adversos de interferencia con las estructuras celulares, con mecanismos esenciales para la supervivencia celular, la proliferación y/o las funciones metabólicas celulares. Los ensayos más empleados para la citotoxicidad de los NMs son aquellos mediados a través de evaluación de métodos colorimétricos.²⁵ Los test de toxicidad *in vitro* que permiten determinar la viabilidad celular incluyen el Ensayo de Alamar Blue, Ensayo de reducción del bromuro de 4,5 dimetil-2-tiazolil-2,5-difeniltetrazólico MTT, Ensayo de liberación de la enzima lactato deshidrogenasa LDH, entre otros.^{17, 22,25}

Estudios de genotoxicidad

Las técnicas para la evaluación del daño genético pueden realizarse en distintos tipos celulares y aplicarse como biomarcadores para evaluar el efecto sobre el genoma. Entre estos estudios se encuentran: Análisis de aberraciones

cromosómicas, Intercambio de cromáticas hermanas, Micronúcleos con bloqueo de la citocinesis por citocalasina B, Ensayo Cometa, Prueba de Ames, entre otros.³⁰

Estudios de inmunotoxicidad

Son ensayos destinados a conocer el efecto que un tóxico produce en el sistema inmune.

Los estudios de toxicidad sobre el sistema inmune pueden ser caracterizados por la complejidad de los biomarcadores usados en los diseños experimentales. Incluye evaluar la función de este sistema exponiendo los organismos de prueba a los agentes inmunotóxicos, estudios histopatológicos para identificar daño en los órganos del sistema inmune y cambios metabólicos.³¹

Teniendo en cuenta el incremento del número de productos nanotecnológicos en desarrollo y el riesgo de las variaciones inter-especies que limitan la utilidad del estudio en animales, el costo y la efectividad en el tiempo, los métodos *in vitro* son necesarios para detectar toxicidad relativa a la inmunidad en la nanomedicina. La evaluación del estado de los macrófagos ha sido sugerida como test de valor para la predicción de la potencial inmunotoxicidad de las NPs.

19

Entre las estrategias a seguir está la evaluación celular, la determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos.³¹ Entre los estudios más utilizados se encuentran:

In vivo: liberación de citoquinas, histopatología, producción de anticuerpos, expresión de genes inflamatorios, estrés oxidativo, activación del complemento, proliferación de linfocitos, actividad de las células NK.¹⁹

In vitro/ ex vivo: viabilidad de células del sistema inmune, liberación de citoquinas, estrés oxidativo, expresión de citoquinas, activación del complemento, proliferación de linfocitos, evaluación de la actividad fagocítica.¹⁹

Como hemos visto la determinación de la producción de citoquinas es una forma de predecir la inmunotoxicidad de las NPs, autores plantean que citoquinas como interferón gamma, TNF e interleuquina 12 IL 12,¹⁷ IL-8, IL-6,²² son indicadores de respuesta inflamatoria.

CONCLUSIONES

Las NPs por sus estructura y propiedades son consideradas productos pueden causar toxicidad a nivel molecular, celular y tisular, alteraciones a nivel del ADN y modificar la respuesta inmune, producen alteraciones asociadas a la inmunosupresión, la inmunoestimulación inespecífica, la hipersensibilidad y la autoinmunidad. Estos efectos dependen de la naturaleza, la talla, la superficie, la vía de entrada y el tiempo de exposición. Los ensayos para la evaluación de la toxicidad de nanopartículas y los organismos-modelo no están estandarizados. Se precisa de consenso y Procedimientos Normalizados de Operaciones para la discusión de resultados entre los distintos grupos que trabajan la temática.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Engin BA, Hayes W. *the impact of immunotoxicity in evaluation of the nanomaterials safety*. Toxicology Research and Application [revista en internet] 2018, [acceso 29/17/2021]; 2: 1-9. DOI: 10.1177/2397847318755579
2. López de la Mora DA. *Identificación de posibles riesgos toxicológicos y sus regulaciones sanitarias del uso de nanomateriales en productos de consumo humano en México*. MD [revista en internet] 2019, [acceso 29/1/2021]; 10 (3): 221-228. Disponible en: <http://www.revistamedicamd.com>
3. Muhammad Q, Jang Y, Kang SH, Moon J, Kim WJ, Park H. *Modulation of immune responses with nanoparticles and reduction of their immunotoxicity*. Biomater.Sci. [revista en internet] 2020, [acceso 29/1/2021]. DOI: 10.1039/c9bm01643k
4. Rodríguez-Garraus A, Azqueta A, Vettorazzi A, López de Cerain A. *Genotoxicity of Silver Nanoparticles*. Nanomaterials. [revista en internet] 2020, [acceso 29/1/ 2021]; 10, 25. DOI:10.3390/nano10020251
5. Guo S, Li H, Ma M, Fu J, Dong Y, Guo P. *Size, Shape, and Sequence-Dependent Immunogenicity of RNA Nanoparticles*. Molecular Therapy: Nucleic Acids [revista en internet] 2017, [acceso 25/1/2020]; 9: 399-408. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2017.10.010>.
6. Mauricio MD, Guerra-Ojeda S, Marchio P, Valles SL, Aldasoro M, Escribano-López I, et al. *Nanoparticles in Medicine: A Focus on Vascular Oxidative Stress*. Oxidative Medicine and Cellular Longevity [revista en internet]

- 2018, [acceso 25/1/2020]; 1-20. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2018/6231482/> .
7. Won Shin S, Hyun Song I, Ho Um S. *Role of Physicochemical Properties in Nanoparticle Toxicity*. *Nanomaterials* [revista en internet] 2015, [acceso 25/1/2020]; 5, 1351-1365. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nano5031351>
 8. Dekkers S, Oomen AG, Bleeker EA, Vandebriel RJ, Micheletti C, Cabellos J, et al. *Towards a nanospecific approach for risk assessment*. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* [revista en internet] 2016, [acceso 25/1/2020]; 80: 46-59. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2016.05.037>
 9. Coutiño EMR, Ávila Lagunes L, Arroyo Helguera O. *Las nanopartículas de plata: mecanismos de entrada, toxicidad y estrés oxidativo*. *REB* [revista en internet] 2017, [acceso 25/1/2020]; 36(2): 39-54. Disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=75677>
 10. Magdolenova Z, Collins A, Kumar A, Dhawan A, Stone V, Dusinska M. *Mechanisms of genotoxicity. A review of in vitro and in vivo studies with engineered nanoparticles*. *Nanotoxicology* [revista en internet] 2014, [acceso 25/1/2020]; 8(3): 233-278. Disponible en : <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/17435390.2013.773464>
 11. Medina Pérez G, Fernández Luqueño F. *Nanotoxicidad: retos y oportunidades*. | *Mundo Nano* [revista en internet] 2018, [acceso 25/1/2020]; 11(20): 7-16. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.20.64105>
 12. Ávalos Fúnez A. *Evaluación in vitro e in vivo de la seguridad de nanopartículas de plata* [tesis doctoral]. Madrid. Universidad Complutense de Madrid 2017, [acceso 25/1/2020]. Disponible en <https://eprints.ucm.es/45682/>
 13. Khan I, Saeed K, Khan I. *Nanoparticles: properties, applications and toxicities*. *Arabian Journal of Chemistry* [revista en internet] 2019, [acceso 25/1/2020]; 12(7): 908-931. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011> .
 14. Bhushan B, Marti O. *Scanning probe microscopy—principle of operation, instrumentation, and probes*. In *Nanotribology and Nanomechanics* Springer [revista en internet] 2017, [acceso 25/1/2020]; 33-93. Disponible en: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-51433-8_2

15. Smolkova B, Dusinska M, Gabelova A. *Nanomedicine and epigenome. Possible health risks*. Food and Chemical Toxicology [revista en internet] 2017, [acceso 25/1/2020]; 109: 780-796. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.020>
16. Jovic´D, Jacevic´ V, Kuca K , Borišev I, Mrdjanovic J , Petrovic D, Seke M and Djordjevi A. *The Puzzling Potential of Carbon Nanomaterials: General Properties, Application, and Toxicity*. Nanomaterials [revista en internet] 2020, [acceso 2/2/2021]; 10, 1508. DOI:10.3390/nano10081508
17. Walfran J, Zhu M, Yang Y, Shen J, Gentile E, Paolino D, et al. Safety of nanoparticles in medicine. Curr Drug Targets [revista en internet] 2015, [acceso 25/1/2020]; 16(14): 1671–1681. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdt/2015/00000016/00000014/art00014>
18. Galbiati V, Cornaghi L, Gianazza E, Potenza MA, Donetti E, Marinovich M, Corsini E. *In vitro assessment of silver nanoparticles immunotoxicity*. Food and Chemical Toxicology [revista en internet] 2018, [acceso 25/1/2020]; 112: 363-374. DOI: 10.1016/j.fct.2017.12.023
19. Halamoda-Kenzaoui B and Bremer-Hoffmann S. *Main trends of immune effects triggered by nanomedicines in preclinical studies*. International Journal of Nanomedicine [revista en internet] 2018, [acceso 2/2/2021]; 13: 5419–543. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/IJN.S168808>
20. Coutiño EMR, Rodríguez EM. Plata coloidal: xenobiótico, antígeno y disruptor hormonal. REB 2015, [acceso 25/1/2020]; 34(1): 10-25. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-in/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=74868>
21. Cardoso P. *Nanoparticulas de plata obtención, utilización como antimicrobiano e impacto en el área de la salud*. Rev. Hosp. Niños (B. Aires) [revista en internet] 2016, [acceso 25/1/2020]; 58(260): 19-28. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2016/04/260-Nanoparti%CC%81culas-de-plata.pdf>
22. Bahadar H, Maqbool F, Niaz K, Abdollahi M. Toxicity of Nanoparticles and an Overview of Current Experimental Models. Iranian Biomedical Journal [revista en internet] 2016, [acceso 25/1/2020]; 20(1): 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4689276/>

- Alqahtani S, Kobos LM, Xia L, Ferreira C, Franco J, Du X and Shannahan JH. *Exacerbation of Nanoparticle-Induced Acute Pulmonary Inflammation in a Mouse Model of Metabolic Syndrome*. *Front. Immunol.* [revista en internet] 2020, [acceso 2/2/2021]; 11:818. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00818
23. Francis A.P and Devasena T. *Toxicity of carbon nanotubes: A review*. *Toxicology and Industrial Health* [revista en internet] 2018, [acceso 2/2/2021]; 1-11. DOI: 10.1177/0748233717747472.
24. González Muñoz M, Díez P, González-González M, Dégano RM, Ibarrola N, Orfao A, et al. *Evaluation Strategies of Nanomaterials Toxicity*. *Nanomaterials-Toxicity and Risk Assessment*. InTech [revista en internet] 2015, [acceso 25/1/2020]: 23-37. Disponible en : <http://dx.doi.org/10.5772/60733>
25. De Jong WH, De Rijk E, Bonetto A, Wohlleben W, Stone V, Brunelli A, Badetti E, et al. *Toxicity of copper oxide and basic copper carbonate nanoparticles after short-term oral exposure in rats*. *Nanotoxicology* [revista en internet] 2019, [acceso 2/2/2021]; 13(1): 50–72. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1530390>
26. Roach KA, Stefaniak AB and Roberts JR. *Metal nanomaterials: Immune effects and implications of physicochemical properties on sensitization, elicitation, and exacerbation of allergic disease*. *Journal of Immunotoxicology* [revista en internet] 2019, [acceso 2/2/2021]; 16(1): 87-124. DOI: 10.1080/1547691X.2019.1605553
27. Miñana Prieto R. *Nanosistemas avanzados para aplicaciones dermatológicas* [tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona 2017, [acceso 25/1/2020]. Disponible en https://ddd.uab.cat/pub/tesis/2017/hdl_10803_457996/rmp1de1.pdf
28. Yang Y, Quin Z, Zeng W, Yang T, Cao Y, Mei C, et al. *Toxicity assessment of nanoparticles in various systems and organs*. *Nanotechnol Rev* [revista en internet] 2017, [acceso 25/1/2020]; 6(3): 279–289. DOI 10.1515/ntrev-2016-0047.
29. Elespure R, Pfuhler S, Aardema MJ, Chen T, Doak SH, Doherty A, Farabaugh CS, et al. *Genotoxicity Assessment of Nanomaterials: Recommendations on Best Practices, Assays, and Methods*. *ToxSci* [revista en internet] 2018, [acceso 2/2/2021]; 1-26. Disponible en:

<https://academic.oup.com/toxsci/advance-article-abstract/doi/10.1093/toxsci/kfy100/4986967>

30. Domínguez López ML, Ortega Ortega Y, Jiménez Zamudio LA, García Latorre E, Vega López A. *Protocols for the Study of Immunotoxicity: A Review*. Nova Science Publishers, Inc. [revista en internet] 2012, [acceso 25/1/2020]; ISBN: 978-1-61942-616-0. Disponible en: https://scholar.google.es/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Protocols+for+the+Study+of+Immunotoxicity&btnG=

Recibido: 2 de febrero de 2021

Aceptado: 1 de marzo de 2021

Janet Cueto González. Facultad de Ciencias Médicas "Manuel Fajardo". La Habana, Cuba

Correo electrónico: revinmedquir@infomed.sld.cu

Janet Cueto González <https://orcid.org/0000-0003-4766-1079>

Elizabeth Cuétara Lugo <http://orcid.org/0000-0001-6634-4576>

Tania Sánchez Cabrales <https://orcid.org/0000-0002-3300-1195>

Tammy Alonso Díaz <https://orcid.org/0000-0001-7537-1082>

Elizabeth Reyes Reyes <http://orcid.org/0000-0001-6123-7122>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el trabajo; ni los autores ni la institución recibirán pago de terceros.