



Foto: © David Freund/Getty Images

Nanopartículas modificadas en productos de consumo*

Cómo entender un nuevo ingrediente

En octubre de 2010 el Consejo Nacional de Normas Orgánicas recomendó prohibir los nanomateriales modificados mediante ingeniería (en inglés, ENM) en los productos alimenticios que llevan el codiciado distintivo de “Orgánico” del Departamento de Agricultura de Estados Unidos.¹ Si el Departamento adopta esta recomendación, los ENM se encontrarán en la misma categoría oficial de tabú que los organismos genéticamente modificados cuando de alimentos orgánicos se trata: las innovaciones que la nanotecnología permite, tales como los ingredientes para mejorar el sabor y la textura de los alimentos orgánicos, así como los envases para prolongar su vida útil quedarán fuera del menú.

Antes de emitir su recomendación, el Consejo recibió miles de comentarios del público y firmas de petición apoyando esta prohibición, y prácticamente ninguno en contra. Si bien una decisión oficial podría tardar años, quienes

apoyan la recomendación confían en que será adoptada y marcará un primer hito en lo que se refiere al alcance de esta nueva tecnología potencialmente transformadora en el mercado estadounidense.

Los productos que la nanotecnología ha hecho posible están proliferando calladamente en los estantes de las tiendas de Estados Unidos pese a las preguntas insistentes acerca de la seguridad de las nanopartículas sintéticas y los productos que las contienen. “[E]n nuestros reglamentos sobre los alimentos y de la mayoría de los productos de consumo, no implementamos el principio precautorio. Los productos entran en el mercado antes de que sepamos si son o no realmente seguros para los seres humanos a largo plazo”, dice Alexis Baden-Mayer, abogado de la Asociación de Consumidores de Productos Orgánicos, un grupo de abogacía que asistió a la reunión y realizó una campaña para promover la prohibición.

Un enfoque precautorio de los ENM en los productos de consumo podría prevenir una repetición de episodios pasados en los que hubo escasa supervisión de innovaciones químicas que parecían ser invaluablees y que con el tiempo llegaron a provocar grandes problemas ambientales o de salud.

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 119, número 3, marzo 2011, páginas A120-A125.

Baden-Mayer y otros observadores perciben una clara falta de conciencia pública sobre lo comunes que se están volviendo los ENM en el mercado, y espera que el debate sobre los productos orgánicos entre los consumidores ayude a cambiar esto. “Los consumidores no saben gran cosa de nanotecnología, y quizá la primera vez que oigan hablar de ella sea cuando se enteren de que los reglamentos sobre los productos orgánicos van a prohibirla”, dice.

La Organización Internacional de Estandarización define un nanomaterial como un material con cualquier dimensión externa de entre 1 y 100 nm.² (Para fines de comparación, un filamento doble de ADN mide unos 2 nm de espesor). Las nanopartículas en las que se han centrado la mayoría de los estudios nanotoxicológicos realizados hasta la fecha³ son un subconjunto de nanomateriales. Entre las nanopartículas se incluyen estructuras de diversas formas, por ejemplo, los nanotubos, los nanocables, puntos cuánticos y fulerenos. También se encuentran de manera natural en sustancias tales como el aire, el humo y la espuma del mar, y se crean nanopartículas “incidentales” durante procesos tales como la combustión y al moler, batir, congelar y homogeneizar los alimentos. Las nanopartículas incidentales y las que están presentes de manera natural no se incluyeron en la recomendación de prohibir los ENM emitida por el Consejo Nacional de Estándares Orgánicos.

La nanotecnología, la síntesis y la manipulación deliberadas de nanomateriales, se inició en los años 1980. Hoy en día se fabrican miles de ENM, en un caleidoscopio de sustancias, formas y tamaños distintos para su utilización en una amplia gama de productos y procesos industriales que aprovechan sus novedosas propiedades físicas, térmicas, ópticas y biológicas. Estas propiedades pueden estar determinadas por la

composición química, el tamaño o la forma, la estructura cristalina, la solubilidad o la adhesión (la fuerza que mantiene unidos los componentes de la nanopartícula) de los ENM, o bien, por la química, la carga o el área de la superficie.³

Los analistas de la industria han estado pronosticando avances que “cambiarán las reglas del juego” como resultado de la nanotecnología en la energía renovable, las computadoras, las comunicaciones, la limpieza de la contaminación, la agricultura, la medicina y más.⁴ La ropa, los filtros solares, los cosméticos, el equipo deportivo, las baterías, el envasado de los alimentos, los suplementos alimenticios y los componentes electrónicos son sólo algunos de los artículos que la nanotecnología ha hecho posibles y que son utilizados por los consumidores en Estados Unidos.

Sin embargo, surgen interrogantes respecto a la seguridad de las nanopartículas que algunos de estos productos contienen. Las novedosas propiedades biológicas y físicas de algunos ENM plantean retos singulares para la investigación exhaustiva sobre su seguridad, y los investigadores están trabajando para averiguar qué tan dañinos pueden ser para las personas, la fauna, la flora y el medio ambiente. En comparación con las partículas de mayor tamaño, las reducidas dimensiones de las nanopartículas implican que los tejidos pueden captarlas con mayor facilidad. También puede darles una capacidad poco común de desplazarse en el cuerpo, incluso de entrar en las células y en los núcleos de éstas, así como atravesar la placenta y la barrera entre la sangre y el cerebro, como lo demuestran los estudios realizados en roedores.^{5,6}

No se ha atribuido definitivamente ningún caso de enfermedad humana o de muerte a los ENM. No obstante, varios investigadores y defensores de los consumidores y del medio ambiente han advertido

que debido a las abundantes incógnitas se hace necesario proceder con cautela, si se quiere evitar repetir la historia del asbesto, de los bifenilos policlorados, del insecticida DDT y de otras innovaciones que parecían ser valiosas cuando fueron introducidas, circularon con escasa vigilancia y finalmente llegaron a provocar importantes problemas ambientales o de salud.

¿Qué hay en los estantes de las tiendas?

En 2007, la Fundación Nacional para las Ciencias calculó que en Estados Unidos se vendían anualmente 70 mil millones de dólares en productos que la nanotecnología ha hecho posibles, y se prevé que esa cifra se incremente de manera explosiva.⁷ Sin embargo, no siempre es fácil determinar exactamente cuáles productos contienen ENM.

Actualmente no se exige a los fabricantes que informen sobre el uso de ENM excepto cuando se trata de nanotubos de carbono de paredes simples o múltiples, para los cuales la Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos (EPA) estableció normas de “nuevo uso significativo”⁸ en septiembre de 2010.⁹ Otra excepción potencial es el uso de ingredientes novedosos en los alimentos y en el envasado de mismos, producidos mediante la nanotecnología. Se trata de envases y alimentos para los cuales, según Sebastian Cianci, vocero de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) “es muy probable que se requiriera aprobación previamente a su introducción en el mercado”. No obstante, un informe presentado el año pasado por la Oficina de Responsabilidades del Gobierno de Estados Unidos concluía que “el enfoque de la FDA sobre la reglamentación de la nanotecnología permite que los nanomateriales modificados por ingeniería entren en los alimentos como sustancias GRAS

[generalmente reconocidas como seguras] sin que lo sepa la FDA".¹⁰

Tampoco se exige a los fabricantes que indiquen en la etiqueta cuando un producto contiene ENM, y parece haber una tendencia reciente a dejar de mencionar voluntariamente tales ingredientes en los empaques y en las páginas web y otras publicaciones, señala Andrew Maynard, director del Centro Científico de Riesgo de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Michigan. En algunos casos, añade, "los fabricantes simplemente utilizan el nombre de la sustancia química sin indicar si es nanoscópica o no, o bien utilizan palabras como 'micronizado', por lo que es difícil inferir si se trata de nanoescala". El resultado, dice Maynard, es que en buena medida los consumidores ignoran si los productos que utilizan contienen o no ENM.

En 2005 el Proyecto de Nanotecnologías Emergentes (en inglés, PEN) del Centro Internacional para Académicos Woodrow Wilson estableció un inventario de los productos de consumo que se venden en el mundo y que anuncian su contenido de ENM.¹¹ Actualmente figuran en este inventario más de 1 000 productos.

David Rejeski, director del PEN, dice que sin duda el inventario incluye apenas una porción de los productos comercializados que supuestamente la nanotecnología ha hecho posibles. No obstante, agrega, el inventario ha llenado una laguna considerable como el único catálogo de su especie, permitiendo al PEN recoger varias tendencias importantes que de otra manera habrían pasado desapercibidas. Una de éstas fue el surgimiento de la nano-plata, que se utiliza con frecuencia como agente antimicrobiano en productos tales como prendas de vestir resistentes a los olores y recipientes para mantener las sobras de los alimentos frescas durante más tiempo. El PEN también observó claros repuntes en productos diseñados para niños y bebés y en

productos manufacturados en China y otros países de Asia.

Sin embargo, los fondos para el inventario, que provenían de la organización no lucrativa Fideicomiso de Beneficencia de Pew, ya se agotaron, y el PEN no ha acrecentado su base de datos desde agosto de 2009 ni ha podido convencer a otra institución de adoptarlo. Según observa Rejeski, sin un inventario al día, los investigadores y los encargados de elaborar los reglamentos no tienen manera de rastrear los productos disponibles para el consumidor ni los tipos de ENM a los que éste podría estar expuesto. "No es sólo cuestión de que el consumidor no sepa", comenta: "se trata de que no lo sabe el gobierno".

Productos bajo escrutinio

Ese tipo de información es importante porque, por lo que respecta a los ENM, los diferentes productos conducen a diferentes exposiciones potenciales, y por ende plantean distintos riesgos potenciales. La máxima exposición para los consumidores, según los expertos, probablemente se deriva de los productos ingeridos o que entran de algún otro modo en contacto íntimo con el cuerpo: por ejemplo, los suplementos alimenticios, los alimentos y los productos de cuidado personal.

En esta última categoría se incluyen productos tales como los champús que estimulan el crecimiento capilar y de los cuales se afirma que contienen nanopartículas de cobre,¹² pastas dentales con nanopartículas antibacterianas de plata,¹³ cremas de calidad superior hechas con nanopartículas de oro "energetizantes y desintoxicantes"¹⁴ y maquillaje de "uso extremo".¹⁵ Sin embargo, los filtros solares son los que más han atraído la atención de los investigadores y de los grupos de abogacía.

Muchos filtros solares contienen nanopartículas de dióxido de titanio u óxido de zinc porque bloquean eficazmente la luz ultravioleta a la vez

que permiten que, a diferencia de las espesas cremas blancas de antaño, el filtro solar sea transparente cuando se lo frota en la piel, según el Grupo de Trabajo Ambiental (en inglés, EWG), una organización de abogacía en materia de salud pública y ambiental. Las pruebas que se realizan a estos productos se han enfocado en si los nanomateriales pueden penetrar la piel, dice Nigel Walker, director científico adjunto del Programa Nacional de Toxicología. Como dice el dicho, si no hay exposición, no hay riesgo, y varios estudios indican que muy pocas de las nanopartículas de los filtros solares pueden penetrar la piel e introducirse en el cuerpo, siempre y cuando la piel esté saludable e intacta.¹⁶

Por lo que atañe a los filtros solares, dice Walker, la comunidad de investigadores se siente "bastante confiada en que la cantidad de exposición de la piel normal a los materiales a nanoescala es extremadamente baja, menor que la exposición a muchas sustancias químicas que ya estamos utilizando en la actualidad". Incluso el EWG, que ha solicitado al gobierno que reglamente de manera más estricta el uso de nanomateriales en los productos de cuidado personal, concluyó que el riesgo de daños por los rayos ultravioleta derivados de no usar filtro solar es mayor que el riesgo de daño por las nanopartículas.¹⁷

Aun así persiste la preocupación, especialmente debido a que el hecho de que no se exija el etiquetado significa que a las personas que padecen de abrasiones o erupciones de la piel, que son posibles vías de exposición, podría dificultárseles evitar los filtros solares que contienen ENM. Y las personas, sobre todo los niños, tienden a ingerir accidentalmente pequeñas cantidades de filtro solar al frotarla en su cara y en sus labios. Mucho filtro solar va a dar también a los cuerpos de agua naturales o corre por el drenaje cuando las personas se dan una ducha. Si bien se requiere

de más investigación, los estudios iniciales han demostrado que las nanopartículas de dióxido de titanio y óxido de zinc pueden dañar a las algas,^{18,19} a las pulgas acuáticas^{20,21} y a las ranas,²² y pueden desplazarse por la cadena alimenticia acuática, provocando en el medio ambiente consecuencias desconocidas.²³

Algunos estudios han asociado a los ENM de dióxido de titanio y de óxido de zinc, así como a los filtros solares,²⁴ con efectos potencialmente adversos para la salud. Por ejemplo,

un estudio realizado en 2009 por la Universidad de California en Los Ángeles encontró que los ratones a los que durante cinco días se suministraron ciertos tipos de nanopartículas de dióxido de titanio junto con el agua para beber, exhibieron daños cromosómicos y al ADN e inflamación.²⁵ En dos estudios distintos llevados a cabo el mismo año, un equipo japonés demostró que las crías de sexo masculino de ratonas embarazadas a las que se inyectaron ciertas nanopartículas de dióxido de titanio sufrieron

malformaciones genitales y daños neurológicos,⁶ así como cambios en la expresión de genes en el cerebro.²⁶ Otros estudios *in vitro* han indicado que algunos tipos de nanopartículas de dióxido de titanio y óxido de zinc son tóxicas para el cerebro humano y para las células de los pulmones.²⁷⁻²⁹

Los ENM en los productos comestibles han atraído menos la atención de los investigadores; sin embargo, se recomienda mantenerlos alejados de los alimentos orgánicos. Un motivo puede ser que no es claro

Si los ENM entran en el medio ambiente, se abren nuevas rutas de exposición para los seres humanos (por ejemplo, a través del agua potable) y para otros organismos. Las nanopartículas de plata, que se utilizan por sus propiedades antimicrobianas, han dado lugar a investigaciones sobre su destino ambiental. Muchos investigadores consideran muy probable que estas partículas entren en el medio ambiente acuático porque pueden deslavarse de la ropa antimicrobiana y de las lavadoras y entrar en el agua residual, aunque se ha discutido si lo hacen en cantidades suficientemente grandes para tener consecuencias.⁴² También pueden ir a dar a los lodos de aguas residuales, que frecuentemente se aplican a las tierras de cultivo a modo de fertilizante.

Se ha demostrado que las nanopartículas de plata dañan las células derivadas de la piel de los seres humanos y mamíferos, así como de su hígado, pulmones, cerebro, vasos sanguíneos y tejidos reproductivos cuando se las evalúa *in vitro*.⁴³ En dosis altas, se ha demostrado que ponen en peligro la barrera entre la sangre y el cerebro y provocan neurotoxicidad en ratas y ratones.^{44,45} Un estudio realizado en 2008 por la Universidad de Florida encontró que las nanopartículas de plata y de cobre pueden ser tóxicas para ciertos organismos acuáticos modelo, incluyendo los peces cebra, dos especies de pulgas acuáticas y el alga *Pseudokirchneriella subcapitata*.⁴⁶



Foto: © MaxPiter/Shutterstock

hasta qué grado los alimentos que contienen ENM han llegado de hecho a los supermercados, si bien muchos observadores han señalado que, sin lugar a dudas, el campo de la ciencia alimentaria está en una búsqueda sumamente activa de ingredientes nanoscópicos para mejorar la textura, el sabor, el valor nutritivo, la vida útil y la seguridad. Cianci reconoce que algunos aderezos para ensaladas y pastas untables que actualmente se encuentran en los estantes de las tiendas pueden contener gotas de aceite nanoscópicas cuyo propósito es retardar la separación de los ingredientes, y que algunas frutas y verduras pueden estar cubiertas con una capa comestible de gotas nanoscópicas de cera. Se dice que estos alimentos contienen en su interior o en su superficie nanopartículas modificadas por ingeniería que, sin embargo, no dan motivos de preocupación respecto a su seguridad como lo hacen sus homólogos tradicionales”, señala Cianci.

Por lo que respecta al envasado de los alimentos, la FDA, según Cianci, “no sabe de ningún uso importante de nuevos nanomateriales en el mercado del envasado de alimentos en la actualidad”. Sin embargo, informes de grupos como PEN,³⁰ la organización conservacionista Amigos de la Tierra³¹ y la Cámara Británica de los Lores³² indican que se está realizando una gran cantidad de investigación sobre las posibilidades de utilizar ENM para desarrollar envases avanzados para los alimentos, y señalan varios productos que ya están en el mercado en Estados Unidos, tales como botellas de plástico compuesto que contienen nanopartículas de arcilla para extender la vida útil de las bebidas.

Los suplementos alimenticios son otro mercado en el que se utilizan muchísimo las nanopartículas. La empresa The Source Vitamin Company, Inc., de Fort Lauderdale,

Florida, se jacta de que sus suplementos están hechos a base de Nanotecnología Patentada Totalmente Natural™, y afirma que ésta permite que los ingredientes activos lleguen directamente a su destino y sean absorbidos inmediatamente.³³ Es difícil saber cuánto haya de cierto en estas afirmaciones categóricas, dado que en general la FDA no aprueba, somete a pruebas ni verifica el etiquetado de los suplementos antes de que éstos lleguen al mercado. Según Andrew Shao, primer vicepresidente de asuntos científicos y reglamentarios del Consejo para una Nutrición Responsable, un grupo comercial, las afirmaciones de muchos fabricantes de suplementos respecto al uso de nanopartículas son meramente “una técnica de mercadeo”. Y Daniel Fabricant, vicepresidente de asuntos científicos y de gobierno global de la Asociación de Productos Naturales, otro grupo comercial, dice no saber de ninguna empresa de suplementos que esté empleando ingredientes alimenticios nanoscópicos: sencillamente son demasiado costosos, dice, y no se han comprobado sus beneficios.

Al mismo tiempo, Shao aclara que algunos suplementos sí contienen ingredientes nanoscópicos que pueden facilitar los procesos de manufactura o incrementar ciertas propiedades, como la claridad de los líquidos. Señala que no se han reportado a la FDA efectos adversos relacionados con los nanomateriales empleados en los suplementos, y añade que “no hay evidencias de que exista ningún tipo de amenaza inminente como resultado del uso y la aplicación limitados de la tecnología en los suplementos”.

Aun así, su inclusión preocupa a muchos investigadores, sobre todo debido a la falta de aprobación por la FDA antes de su introducción en el mercado. Y, lo que es más importante, los efectos de ingerir ENM sobre la salud no han sido bien estudiados,

conduciendo a los investigadores. “Si ves los datos, casi todas las pruebas de se han centrado en la exposición mediante la inhalación, a través de la piel o por medio de inyecciones; prácticamente no hay estudios sobre su ingestión”, señala Michael Hansen, científico principal de la Unión de Consumidores, la cual ha presionado para que se implemente una reglamentación estricta del uso de nanopartículas en los productos de consumo. Igualmente hace falta investigar los efectos de la exposición prolongada a los ENM, según afirman él y otros expertos.

Retos para la investigación en materia de seguridad y salud

Es difícil obtener datos sobre salud y seguridad en relación con las nanopartículas. Los expertos coinciden en que muchos ENM plantean a los investigadores graves y singulares retos científicos y metodológicos, y una barrera muy básica es la capacidad de detectar las nanopartículas depositadas en las células y tejidos. Por ejemplo, es excesivamente difícil imaginar materiales de menos de 50 nm dentro del cuerpo humano y es poco menos que imposible cuantificar los nanotubos de carbono, lo cual plantea un reto considerable para determinar si las nanopartículas llegan a órganos específicos cuando se evalúan los datos de los estudios sobre toxicidad. Los instrumentos existentes pueden ser prohibitivamente costosos, dice Jaclyn Cañas, toxicóloga del Instituto de Salud Humana y Ambiental de la Universidad Tecnológica de Texas, quien ha estado estudiando el destino ambiental de los nanotubos de carbono. Y eso es apenas una parte del problema.

“Es un reto enorme realizar investigaciones sobre las nanotoxinas, no sólo desde el punto de vista financiero, [sino] desde el punto de

vista intelectual, cuando tratamos de abarcarlas con la mente y llegar al fondo de qué es lo que provoca su toxicidad”, dice Cañas: “No es algo tan claramente definido como aquello que se nos ha capacitado para hacer o como las clases de contaminantes con los que hemos trabajado antes”.

Las cifras plantean de suyo otro reto básico pero formidable. Los distintos recubrimientos, tamaños, cargas superficiales, funcionalizaciones o procesos de manufactura pueden alterar drásticamente la toxicidad y el comportamiento de un ENM dado, y las empresas constantemente están desarrollando nuevos materiales. Según un cálculo, existen 50 000 distintas permutaciones tan sólo de nanotubos de carbono.³⁴

Además, puede haber grandes diferencias de un lote a otro. En un estudio realizado en 2007, Maynard dirigió a un equipo que analizó dos lotes de nanotubos de carbono comprados a la misma compañía.³⁵ Como es típico, los lotes no eran puros: contenían obvias mezclas de nanotubos de carbono sueltos y en manojos, carbono no estructurado y nanopartículas de otros metales. Sin embargo, cuando se lo agitó, uno de los lotes liberó partículas densas de unos 100 nm que estaban compuestas principalmente de carbono no estructurado, mientras que el otro lote tendía a liberar partículas más grandes que eran marañas similares a telarañas de manojos de nanotubos de carbono.

“Puede imaginarse que los dos tipos diferentes de partículas se habrían comportado de manera totalmente distinta dentro de los pulmones”, dice Maynard. “De modo que teóricamente [eran] el mismo material, [pero] en realidad los tipos de partículas que se estaban liberando eran tan disímiles como el día y la noche”.

Es tan grande la diversidad y la variación de los ENM, que un informe estimaba que el realizar estudios toxicológicos tradicionales *in vivo* en

el comercio podría requerir más de 50 años y tener un costo de más de mil millones de dólares,³⁶ sin mencionar el número de animales de prueba que se requerirían para la tarea. De modo que se están llevando a cabo esfuerzos denodados por desarrollar protocolos de prueba alternativos.

En uno de estos esfuerzos, los investigadores del programa ToxCast™ de la EPA están probando un pequeño número de ENM para ver si son candidatos adecuados para los ensayos *in vitro* de alto rendimiento del programa. Los resultados preliminares indican que sí lo son, según el director del programa ToxCast, Keith Houck, y este otoño la EPA espera iniciar en serio las pruebas colectivas, enfocándose en varias formas de ENM que contienen partículas de plata y dióxido de titanio, así como nanotubos de carbono. El objetivo es utilizar los datos del estudio ToxCast para señalar los ENM identificados como peligrosos para darles prioridad en estudios más detallados y pruebas *in vivo* a realizarse en otras instituciones.

En última instancia, dice Maynard, el plantear la pregunta de qué tan peligrosos son los nanomateriales no rendirá frutos. “No hay una respuesta para eso, porque algunas nanopartículas resultarán ser seguras, mientras que otras serán peligrosas, y algunas otras simplemente serán muy diferentes. Pero si formulamos una pregunta específica, como “¿qué tan peligrosas son las nanopartículas de titanio de determinado tamaño o determinada forma y qué vamos a hacer al respecto?”, entonces tendremos algo a lo cual podremos comenzar a aplicar principios científicos”.

Avances

Si bien en un principio los avances fueron lentos, en opinión de la mayoría recientemente se han dado pasos considerables en el desarrollo de dispositivos de detección, lo cual

ha hecho progresar la metodología de la investigación y ha permitido acumular, *in vivo* e *in vitro*, datos sobre la toxicidad, y es de esperarse que el ritmo de este desarrollo se acelere en el futuro. “Ha estado surgiendo mucha más información, particularmente en los últimos dos años”, dice Walker. “Pero la otra cara de la moneda consiste en que es un campo enorme, de modo que [esta información] sigue siendo insignificante”.

Los avances no pueden llegar con suficiente rapidez para los críticos que acusan al gobierno federal, del cual proviene la mayoría de los fondos para la investigación sobre salud y seguridad de los ENM en Estados Unidos, de subestimar esta área de estudio. Quince dependencias federales distintas llevan a cabo investigaciones sobre la nanotecnología, y su financiamiento es reportado a través de la Iniciativa Nacional de Nanotecnología (en inglés, NNI).³⁷ El presupuesto para investigación de la NNI para el año 2010 ascendió a un total estimado de 1 780 millones de dólares. Aproximadamente 5% de esa cantidad se dedicó a la investigación sobre seguridad y salud ambiental, y el resto se utilizó para cosas como la investigación básica del comportamiento de los nanomateriales, las instalaciones para la investigación y el desarrollo de dispositivos y sistemas nanoscópicos.

Al tiempo que señala que los fondos para estudios sobre seguridad se han incrementado cada año y que los estudios de los hallazgos están comenzado a cuajar, Sally Tinkle, directora adjunta de la Oficina de Coordinación Nacional de la Nanotecnología de la NNI, admite que “si hubiera más dólares avanzaríamos más rápido”. Pero también señala que, según la información acumulada hasta ahora, no se han reportado entre los trabajadores, investigadores o consumidores problemas agudos de salud atribuibles

A diferencia de los nanomateriales empleados en los alimentos o en los productos de cuidado personal, que pueden entrar en contacto directo con los cuerpos de los consumidores, aquellos que se utilizan en muchos otros tipos de artículos están firmemente incrustados en una matriz compuesta. Entre ellos se incluyen partes de bicicletas, raquetas de tenis y otros productos deportivos que el uso de ENM tales como los nanotubos de carbono han vuelto más ligeros y más fuertes.

Pero si bien los consumidores pueden no estar expuestos en estos casos, las exposiciones y peligros concomitantes siguen siendo un problema para los trabajadores que fabrican estos productos, dice Agnes Kane, investigadora de la Universidad Brown. “Realmente necesitamos tener mucho cuidado de limitar la exposición durante los procesos de manufactura y fabricación de estos materiales”, dice Kane. “Una vez que pasan a formar parte de compuestos y se los utiliza en esa forma, son menos riesgosos. Pero tenemos que tener en cuenta el final de la vida del producto y cómo se desechará o reciclará”.



Foto: © Brian Jackson/iStockphoto

En el momento en que este artículo se enviaba a la imprenta, la EPA anunció que había otorgado 5.5 millones de dólares a tres consorcios para apoyar la investigación innovadora sobre salud y seguridad de los ENM. Según un comunicado de prensa de la EPA, estos subsidios “ayudarán a los investigadores a determinar si productos como pinturas, plásticos y telas pueden dejar escapar ciertos nanomateriales cuando se los utiliza o cuando se los desecha, y si [dichos nanomateriales] podrían llegar a ser tóxicos para las personas y para el medio ambiente”.⁴⁷

a los nanomateriales, aunque aún se requiere estudiar los efectos de la exposición crónica. “Esto no significa que debamos estar menos alertas o que debamos reducir el ritmo de las investigaciones, pero sí es un poco tranquilizador”, dice.

Pese a todas las incertidumbres, muchos investigadores muestran un optimismo similarmente cauteloso respecto a que los nanomateriales no sigan el mismo camino que el asbesto, los bifenilos policlorados y otros agentes industriales nocivos. “Confío bastante en que no vayamos

a tener una epidemia de nanoenfermedades en 20 o 40 años como la hubo de enfermedades relacionadas con el asbesto en el siglo XX”, dice Agnes Kane, investigadora de la Universidad Brown, cuyos estudios en roedores han demostrado que los nanotubos de carbono pueden producir efectos muy similares a los de las fibras de asbesto después de ser instilados en la tráquea o inyectados en la cavidad abdominal.³⁸⁻⁴¹

Maynard expresa pensamientos similares: “Creo que hay más posibilidades de que veamos impactos

ambientales a largo plazo debidos a estos materiales que impactos a corto plazo en los consumidores”, dice. Al mismo tiempo, advierte: “Esta es una especulación informada, porque hay muchas lagunas en nuestro conocimiento”.

Muchos investigadores señalan hacia el campo emergente conocido como la nanotecnología verde que está intentando volver a los ENM y a sus procesos de producción más seguros para las personas y para el medio ambiente. También anticipan aplicaciones tales como los

medicamentos quimioterapéuticos dirigidos, los sensores pequeños de contaminantes transmitidos por los alimentos y los sistemas de filtración de aire y agua avanzados, como probables avances que realmente podrían beneficiar a la sociedad.

Pero si bien muchos críticos se muestran entusiastas respecto a algunas de esas aplicaciones positivas, insisten en que la investigación y los reglamentos de seguridad deben ponerse y mantenerse al día ante la proliferación de esta tecnología. “Creo que necesitamos adoptar un enfoque precautorio porque hemos aprendido a base de cometer errores una y otra vez”, dice Hansen. “Sería de esperar que aprendiéramos”.

Rebecca Kessler, radicada en Providence, RI, escribe sobre la ciencia y el medio ambiente en varias publicaciones. Es miembro de la Asociación Nacional de Escritores Científicos y de la Sociedad de Periodistas Ambientales.

Referencias y notas

1. Recomendación formal del Consejo Nacional de Estándares Orgánicos al Programa Nacional de (NOSB) al Programa Nacional de Orgánicos (NOP), 28 de octubre de 2010. Disponible en: <http://tinyurl.com/47oeor4> [consultado el 14 de febrero de 2011].
2. Base de datos de conceptos de la ISO. Nanotecnologías-Terminología y Definiciones de los Nano-objetos-Nanopartícula, Nanofibra y Nanoplaca. Nanoescala [página web]. Ginebra, Suiza: Organización Internacional de Estandarización. Disponible en: <http://tinyurl.com/6252df> [consultado el 14 de febrero de 2011].
3. Hansen SF, et al. Categorization framework to aid hazard identification of nanomaterials. *Nanotoxicology* 1(3):243–250 (2007); doi:10.1080/17435390701727509.
4. NanoTecNexus.org [página web]. San Diego, CA: NanoTecNexus. Disponible en: <http://tinyurl.com/ydm7mxo> [consultado el 14 de febrero de 2011].
5. Trickler WJ. Silver nanoparticle induced blood-brain barrier inflammation and increased permeability in primary rat brain microvessel endothelial cells. *Toxicol Sci* 118(1):160–170 (2010); doi:10.1093/toxsci/kfq244.
6. Takeda K, et al. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *J Health Sci* 55(1):95–102 (2009); doi:10.1248/jhs.55.95.
7. The Future of Nanotechnology. A Rice Q&A with the NSF's Mike Roco [página web]. Houston, TX: News and Media Relations, Universidad Rice (4 de abril de 2007). Disponible en: <http://tinyurl.com/49vm5na> [consultado el 14 de febrero de 2011].
8. Una norma de nuevo uso significativo exige que los fabricantes, importadores y procesadores de ciertas sustancias que notifiquen a la EPA al menos 90 días antes de iniciar cualquier actividad calificada por la Agencia como un nuevo uso significativo de una sustancia química existente, en este caso el uso de una forma nanoscópica del carbono.
9. Bergeson LL. EPA Issues Final SNURs for Carbon Nanotubes [entrada de blog]. *Nanotechnology Law Blog* (17 de septiembre de 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/4vsn54p> [consultado el 14 de febrero de 2011].
10. GAO. Food Safety: FDA Should Strengthen Its Oversight of Food Ingredients Determined to Be Generally Recognized as Safe (GRAS). Washington, DC: Government Accountability Office (2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/5r62bu7> [consultado el 12 de febrero de 2011].
11. Analysis of Consumer Products Inventory [página web]. Washington, DC: Proyecto de Nanotecnologías Emergentes, Centro Internacional para Académicos Woodrow Wilson. Disponible en: <http://tinyurl.com/yk46ye2> [consultado el 14 de febrero de 2011].
12. DS Laboratories, Inc. Spectral.DNC-L: Topical Treatment for Advanced Stages of Baldness [página web]. Disponible en: <http://tinyurl.com/486ror8> [consultado el 14 de febrero de 2011].
13. Online Forum: Nanotechnology in Toothpaste? [página web]. Boston, MA: Museo de Ciencias (2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/4t9xsfj> [consultado el 14 de febrero de 2011].
14. Chantecaille 'Nano Gold' Energizing Eye Cream [página web]. Seattle, WA: Nordstrom. Disponible en: <http://tinyurl.com/4rc6o3s> [consultado el 14 de febrero de 2011].
15. Fluid Foundation: Extreme Wear Flawless Makeup FPS 25 SPF [página web]. París, Francia: Dior. Disponible en: <http://tinyurl.com/4wdew63> [consultado el 14 de febrero de 2011].
16. Gulson B, et al. Small amounts of zinc from zinc oxide particles in sunscreens applied outdoors are absorbed through human skin. *Toxicol Sci* 118(1):140–149 (2010); doi:10.1093/toxsci/kfq243.
17. EWG. EWG's 2010 Sunscreen Guide. *Sunscreens Exposed: 9 Surprising Truths* [página web]. Washington, DC: Environmental Working Group (2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/25hyow7> [consultado el 14 de febrero de 2011].
18. Wang J, et al. Toxicity assessment of manufactured nanomaterials using the unicellular green alga *Chlamydomonas reinhardtii*. *Chemosphere* 73(7):1121–1128 (2008); PMID:18768203.
19. Aruoja V, et al. Toxicity of nanoparticles of CuO, ZnO and TiO₂ to microalgae *Pseudokirchneriella subcapitata*. *Sci Total Environ* 407(4):1461–1468 (2009); doi:10.1016/j.scitotenv.2008.10.053.
20. Zhu X, et al. Toxicity and bioaccumulation of TiO₂ nanoparticle aggregates in *Daphnia magna*. *Chemosphere* 78(3):209–215 (2010); doi:10.1016/j.chemosphere.2009.11.013.
21. Heinlaan M, et al. Toxicity of nanosized and bulk ZnO, CuO and TiO₂ to bacteria *Vibrio fischeri* and crustaceans *Daphnia magna* and *Thamnocephalus platyurus*. *Chemosphere* 71(7):1308–1316 (2008); doi:10.1016/j.chemosphere.2007.11.047.
22. Nations S, et al. Effects of ZnO nanomaterials on *Xenopus laevis* growth and development. *Ecotoxicol Environ Saf* 74(2):203–210 (2011); doi:10.1016/j.ecoenv.2010.07.018.
23. Zhu X, et al. Trophic transfer of TiO₂ nanoparticles from daphnia to zebrafish in a simplified freshwater food chain. *Chemosphere* 79(9):928–933 (2010); doi:10.1016/j.chemosphere.2010.03.022.
24. Chemical Information Call-In: Nano Metals, Nano Metal Oxides, and Quantum Dots [página web]. Sacramento: Departamento de Control de Sustancias Tóxicas de California (2007). Disponible en: <http://tinyurl.com/2daxjw> [consultado el 14 de febrero de 2011].
25. Trouiller B, et al. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability *in vivo* in mice. *Cancer Res* 69(22):8784–8789 (2009); doi:10.1158/00085472.CAN-09-2496.
26. Shimizu M, et al. Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression

- related to brain development in the mouse. *Part Fibre Toxicol* 6:20 (2009); doi:10.1186/1743-8977-6-20.
27. Lai JC, et al. Exposure to titanium dioxide and other metallic oxide nanoparticles induces cytotoxicity on human neural cells and fibroblasts. *Int J Nanomedicine* 3(4):533–545 (2008); PMID:19337421.
28. Gurr JR, et al. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology* 213(1–2):66–73 (2005); doi:10.1016/j.tox.2005.05.007.
29. Kim IS, et al. Comparative cytotoxicity of Al₂O₃, CeO₂, TiO₂ and ZnO nanoparticles to human lung cells. *J Nanosci Nanotechnol* 10(5):3453–3458 (2010); PMID:20358977.
30. Kuzma J, verHage P. *Nanotechnology in Agriculture and Food Production: Anticipated Applications*. Washington, DC: Proyecto de Nanotecnologías Emergentes, Centro Internacional para Académicos Woodrow Wilson (2006). Disponible en: <http://tinyurl.com/4kf297v> [consultado el 14 de febrero de 2011].
31. Miller G, Senjen R. *Out of the Laboratory and on to Our Plates: Nanotechnology in Food & Agriculture*. Washington, DC: Amigos de la Tierra (2008). Disponible en: <http://tinyurl.com/38y23u> [consultado el 14 de febrero de 2011].
32. House of Lords. *Science and Technology Committee-First Report. Nanotechnologies and Food*. London:British House of Lords (2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/4rk3ngr> [consultado el 14 de febrero de 2011].
33. *Nanotechnology: How It Works and Why It's Safe* [página web]. Fort Lauderdale, FL: The Source Vitamin Company, Inc. (2009). Disponible en: <http://tinyurl.com/4nnq7qb> [consultado el 14 de febrero de 2011].
34. Schmidt K. *NanoFrontiers: Visions for the Future of Nanotechnology*. Washington, DC: Proyecto de Nanotecnologías Emergentes, Centro Internacional para Académicos Woodrow Wilson (2007). Disponible en: <http://tinyurl.com/6c7hror> [consultado el 14 de febrero de 2011].
35. Maynard AD, et al. Measuring particle size-dependent physicochemical structure in airborne single walled carbon nanotube agglomerates. *J Nanoparticle Res* 9(1):85–92 (2007); doi:10.1007/s11051-006-9178-2.
36. Choi J-Y, et al. The impact of toxicity testing costs on nanomaterial regulation. *Environ Sci Technol* 43(9):3030–3034 (2009); doi:10.1021/es802388s.
37. NNI. *Supplement to the President's FY 2011 Budget*. Washington, DC: The Iniciativa Nacional de Nanotecnología, Oficina de Políticas de Ciencias y Tecnología, Oficina Ejecutiva del Presidente (febrero de 2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/4aog2wx> [consultado el 14 de febrero de 2011].
38. Muller J, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 207(3):221–231 (2005); doi:10.1016/j.taap.2005.01.008.
39. Lam CW, et al. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 77(1):126–134 (2004); doi:10.1093/toxsci/kgf243.
40. Shvedova A, et al. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289(5):L698–L708 (2005); doi:10.1152/ajplung.00084.2005.
41. Sanchez V, et al. Biopersistence and potential adverse health impacts of fibrous nanomaterials: what have we learned from asbestos? *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 1(5):511–529 (2009); doi:10.1002/wnan.41.
42. Kim B, et al. Discovery and characterization of silver sulfide nanoparticles in final sewage sludge products. *Environ Sci Technol* 44(19):7509–7514 (2010); doi:10.1021/es101565j.
43. Ahamed M, et al. Silver nanoparticle applications and human health. *Clin Chim Acta* 411(23–24):1841–1848 (2010); doi:10.1016/j.cca.2010.08.016.
44. Sharma HS, et al. Influence of engineered nanoparticles from metals on the blood–brain barrier permeability, cerebral blood flow, brain edema and neurotoxicity. An experimental study in the rat and mice using biochemical and morphological approaches. *J Nanosci Nanotechnol* 9(8):5055–5072 (2009); PMID:19928185.
45. Sharma HS, et al. Influence of nanoparticles on blood–brain barrier permeability and brain edema formation in rats. *Acta Neurochir Suppl* 106:359–364 (2010); PMID:19812977.
46. Griffitt RJ, et al. Effects of particle composition and species on toxicity of metallic nanomaterials in aquatic organisms. *Environ Toxicol Chem* 27(9):1972–1978 (2008); doi:10.1897/08-002.1.
47. EPA. *EPA Awards \$5.5 Million to Support Nanotechnology Research: Research to Help Determine Whether Health Risks Exist* [press release]. 17 Feb 2011. Washington, DC: Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos. Disponible en: <http://tinyurl.com/4sn4k72> [consultado el 17 de febrero de 2011].

Un campo de estudio se replantea*

Cómo están cambiando los microbiomas la forma de la salud ambiental

Sabemos desde hace siglos que los agentes que actualmente conocemos como bacterias desempeñan una función clave en ciertos tipos de enfermedades y padecimientos. Sin embargo, aparte de las enfermedades infecciosas, las comunidades de microbios de los que somos portadores en nuestro cuerpo, es decir, nuestros biomas, constituyen un tema relativamente nuevo en la salud humana. Hoy en día este campo de estudio está dando un salto evolutivo hacia adelante, y las investigaciones recientes están demostrando que los microbiomas humanos pueden desempeñar un papel mucho mayor en la salud ambiental de lo que se ha imaginado jamás.

La conmoción en torno a este campo fue obvia en el taller de la Academia Nacional de Ciencias (en inglés, NAS) sobre la interacción de los microbiomas, los agentes ambientales y la salud humana, el cual tuvo lugar el 27 y 28 de abril de 2011.¹ En este taller, las pláticas de los investigadores que trabajan en este campo dieron ocasión

para numerosas revelaciones. Los nuevos hallazgos sobre las formas en que los microbiomas humanos transforman el arsénico y el mercurio –dos de los peligros para la salud humana más prevalentes y bien definidos– sugieren que la función de las bacterias comensales puede ser de igual o mayor importancia que la de los polimorfismos genéticos que regulan las transformaciones de los metales en el cuerpo, señala Ellen Silbergeld, profesora de ciencias de la salud ambiental de la Escuela Bloomberg de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins.

Las implicaciones de estas nuevas revelaciones son sorprendentes. Es posible que los científicos del campo de la salud ambiental tengan que expandir la toxicocinética de los metales y de otros agentes ambientales, así como los bioindicadores asociados, para incluir el componente microbiano. “Esto es algo enorme en lo que nunca antes se había pensado en el campo de las ciencias de la salud ambiental”, dijo Silbergeld a los asistentes al taller.

Las diferentes partes del cuerpo –incluyendo la boca, el cabello, la nariz, las orejas, la vagina y la piel– tienen cada una sus diferentes microbiomas, comunidades de microbios que llevan a cabo innumerables servicios para sus huéspedes humanos. Vemos ahora que nuestros microbiomas también modifican las exposiciones ambientales de maneras que los científicos del campo de la salud ambiental no habían considerado antes.

* Publicado originalmente en *Environmental Health Perspectives*, volumen 119, número 8, agosto 2011, páginas A340-A346.

Los hallazgos que están surgiendo también exigen que se reexamine qué significa estar expuesto a agentes ambientales, dice Silbergeld. Para un toxicólogo, explica, un contaminante sólo se encuentra “en el cuerpo” una vez que ha cruzado del ambiente externo a la circulación sanguínea, a una célula o un órgano. Pero los nuevos hallazgos sugieren que pueden ocurrir transformaciones biológicamente relevantes antes de la absorción, cuando los contaminantes interactúan con el microbioma de la boca, de los intestinos o de otros tejidos. Debido a los procesos metabólicos mediados por los microbiomas, mucho de lo que los toxicólogos atribuyen al metabolismo humano –por ejemplo, la metilación del arsénico– pueden ocurrir de hecho, al menos en parte, antes de que los contaminantes entren en el medio ambiente interno de nuestro cuerpo.

Nuestros microbiomas: Obras en proceso

Las diferentes partes del cuerpo –incluyendo la boca, el cabello, la nariz, las orejas, la vagina y la piel– tienen cada una sus propios microbiomas. Los microbiomas de una persona, o al menos una parte de ellos, son transferidos de la madre al hijo en el momento del nacimiento; los científicos han documentado diferencias en los microbiomas de los bebés nacidos por vía vaginal respecto a los de los bebés nacidos por cesárea.² Los microbiomas pasan por diversas transiciones durante los primeros años de vida, y después permanecen relativamente constantes durante gran parte de la vida de una persona, hasta la edad de 65 años.³

En la edad adulta, la composición de los microbiomas se ve influida no sólo por la genética del huésped sino también por el medio ambiente, la alimentación y otros factores.⁴⁻⁷ Si la composición de un microbioma cambia, la gama de ser-

vicios que proporciona a su huésped humano también puede cambiar. Lita Proctor, coordinadora del Proyecto del Microbioma Humano de los Institutos Nacionales de Salud,⁸ señala que el órgano bacteriano clave es el microbioma intestinal; la variabilidad en este microbioma puede ser una importante fuente de variabilidad de la salud y las enfermedades humanas.

De hecho, Jeremy Nicholson, del Colegio Imperial de Londres, publicó recientemente un artículo que marcó un hito, donde se documenta que el microbioma intestinal desempeñó una función clave en la promoción de la expresión de las enzimas del citocromo P450, las cuales descomponen las sustancias xenobióticas, por ejemplo, las sustancias tóxicas.⁹ El equipo de Nicholson demostró que cuando se colonizaba con microbios intestinales a ratones “libres de gérmenes” nacidos y criados en ambientes estériles, se incrementaba su expresión de los citocromos P450. Además de señalar que el microbioma intestinal mejora la capacidad metabólica del huésped de procesar los nutrientes y los medicamentos, los autores especulan que la “manipulación de la microbiota” podría llegar algún día a mejorar la administración de fármacos en la atención médica personalizada.

El microbioma intestinal humano parece caer dentro de uno de tres enterotipos, o perfiles bacterianos, claramente distintos, los cuales fueron definidos por primera vez en 2011, por el consorcio de Metagenómica del Tracto Intestinal Humano de la Comisión Europea.¹⁰ El análisis de 39 metagenomas del microbioma intestinal de adultos de cuatro países europeos, Estados Unidos y Japón, indica que los individuos tienen uno de estos tres enterotipos, que se caracterizan por proporciones mayores de especies de *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus*.¹¹ Los enterotipos cruzan las fronteras internacionales y continentales, así como de raza, etnicidad, sexo y edad. Es demasiado pronto

para saber de qué modo difieren los tres enterotipos en su capacidad de procesar agentes ambientales.

Los científicos saben desde hace mucho tiempo que las bacterias intestinales humanas sintetizan importantes sustancias, tales como la vitamina K. Hay nuevas evidencias que indican que nuestros microbiomas son, de hecho, “fábricas químicas” que producen un complejo conjunto de moléculas, incluyendo compuestos similares a fármacos y péptidos que actúan como neurotransmisores, dice Michael Fischbach, profesor adjunto de la Escuela de Farmacéutica de la Universidad de California en San Francisco. Fischbach está estudiando, entre otras cosas, si algunos de los compuestos producidos por el microbioma intestinal fijan el receptor de aril hidrocarburo. Esto puede ser importante porque la activación de este receptor puede dar lugar a cambios en la expresión de genes que afecten de manera adversa a muchos procesos celulares humanos.

Otras conversiones realizadas por los microbios intestinales pueden ser benéficas, por ejemplo, la metabolización de los precursores de los fitoestrógenos provenientes de una amplia variedad de plantas en componentes biológicamente más activos, asociados a ciertos beneficios para la salud. Por ejemplo, el isoxantohumol es un precursor del fitoestrógeno presente en el lúpulo, que los microbios pueden convertir en 8-prenil-naringenina, que se sabe que tiene propiedades antiinflamatorias y cardioprotectoras.¹² Un trabajo reciente ha documentado la variabilidad en la capacidad de los individuos de convertir el isoxantohumol en 8-prenil-naringenina, fenómeno que según Tom Van de Wiele, profesor adjunto del Laboratorio de Ecología y Tecnología Microbianas de la Universidad de Gante, en Bélgica, puede deberse en parte a las diferencias en la composición de sus microbiomas intestinales.¹³

Una familia de microbios puede biotransformar los contaminantes en una nueva forma, mientras que otro grupo puede transformar esa nueva forma de nuevo en su forma anterior o en algo totalmente distinto, con una actividad biológica completamente diferente, dice Van de Wiele. Por ejemplo, señala que los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP) naftaleno, fenantreno, pireno y benzo[a]pireno típicamente no exhiben propiedades estrogénicas en el cuerpo. Sin embargo, llevó a cabo experimentos que demostraban que la incubación de estos cuatro compuestos, en particular los últimos dos, con bacterias provenientes del colon humano daban como resultado la formación de compuestos con actividad de tipo estrogénico.¹⁴ “El número de conversiones químicas [en las bacterias] es tremendamente grande. De hecho, se piensa que su potencia metabólica es mayor incluso que la del hígado”, dice Van de Wiele.

Las implicaciones de todo lo anterior son dramáticas cuando consideramos la escasa importancia que tiene la geografía para las bacterias. “Las personas que no han trabajado tanto con bacterias tienden a subestimar lo que éstas son capaces de hacer”, dice Silbergeld. En 2007 los investigadores de la Encuesta Geológica de Estados Unidos publicaron investigaciones en las que se documentaba el movimiento global del polvo a través de

continentes y océanos¹⁵, así como el hecho de que las bacterias pueden viajar de un continente a otro en estas partículas de tierra.¹⁶ Los microbios pueden viajar con igual facilidad en avión, como lo documenta el caso de las bacterias resistentes a los antibióticos que viajaron de hospitales de la India al Reino Unido.¹⁷

Los microbiomas y los metales

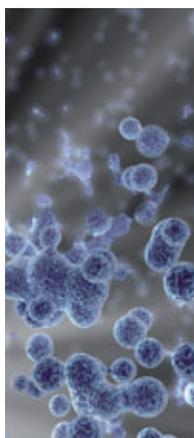
Durante décadas los científicos han sabido que ciertas bacterias del medio ambiente alteran los compuestos metálicos de maneras que vuelven a los metales más bioaccesibles a los seres humanos. Constantemente se han estado acumulando evidencias de que ciertos microbios en los intestinos humanos también pueden transformar los metales, pero los científicos del campo de la salud ambiental han comenzado apenas recientemente a comprender las implicaciones de esto.

Uno de los catalizadores de este cambio en la manera de pensar fue la publicación, en 2010, de un estudio en el cual Van de Wiele y su equipo utilizaron un “simulador gastrointestinal humano” para analizar la forma en que las bacterias intestinales humanas metabolizan el arsénico inorgánico de los suelos contaminados. Las diversas especies de arsénico varían considerablemente en cuanto

a su grado de toxicidad, de modo que es muy importante saber cómo se transforma el arsénico en el cuerpo. El equipo de Van de Wiele demostró que las bacterias transformaban el arsénico inorgánico en arsénicos metilados y en ácidos tioarsénicos, y a dicho equipo debemos la primera observación conocida del ácido monometil monotirsénico derivado metabólicamente, cuyas propiedades toxicocinéticas son poco claras.¹⁸ Cuando se los considera junto con los de otras investigaciones recientes, estos resultados sugieren que las diferencias entre los microbiomas humanos de las distintas personas pueden incidir significativamente en la toxicidad de los metales y su contribución a las enfermedades crónicas asociadas con estos metales, como las enfermedades cardiovasculares y la *diabetes mellitus* tipo 2.

Los científicos están de acuerdo en que el reexaminar las exposiciones ambientales a través de la lente del microbioma probablemente permitirá comprender mejor los impactos bacterianos. Por ejemplo, la capacidad de las bacterias intestinales de desmetilar el metilmercurio¹⁹ es importante porque el proceso podría dar como resultado una exposición inesperada al mercurio inorgánico tóxico. “Es posible que [muchas personas] estén expuestas internamente al mercurio inorgánico en una medida mucho mayor que la que hemos llegado a calcular debido a la desmetilación del mercurio que ingerimos al consumir pescado”, dice Silbergeld.

Muchas personas en todo el mundo ya están regularmente expuestas al mercurio inorgánico durante la extracción de oro de las minas.²⁰ Un porcentaje considerable de estadounidenses también puede estar expuesto a altos niveles de este elemento a través de las amalgamas de plata utilizadas para tapar muelas, según un análisis de Mark Richardson, especialista en evaluación de riesgos de la empresa consultora



Margaret McFall-Ngai, zoóloga comparativa de la Universidad de Wisconsin en Madison, dice que la evidencia reciente de la biología evolutiva sugiere que es probable que la evolución de muchos genes humanos haya sido impulsada por la interacción con el microbioma.³³ Tom Van de Wiele, de la Universidad de Gante, en Bélgica, añade: “Muchos de estos genes fueron ‘inventados’ en una época en que se desarrollaron los primeros organismos superiores y se vieron forzados a interactuar con los microorganismos omnipresentes.”

SNC Lavalin.^{21,22} Con base en un análisis que presentó en una reunión del Panel de Productos Dentales de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, los días 14 y 15 de diciembre de 2010, Richardson estimó que entre una cuarta y una tercera parte de los estadounidenses pueden estar regularmente expuestos a concentraciones de mercurio inorgánico debido a las amalgamas dentales que exceden los límites de exposición recomendados que establece la Agencia de Protección al Ambiente de Estados Unidos (EPA) y por la EPA de California.

Miles de estudios han demostrado que el mercurio afecta a muchos procesos metabólicos y a muchos sistemas de órganos en los seres humanos y en los animales que se emplean en experimentos. Silbergeld añade que la investigación realizada por su laboratorio y otros indica que el mercurio inorgánico también puede impactar el sistema inmune de las mucosas, por ejemplo, incrementando la producción de citoquinas proinflamatorias y los niveles en sangre de los bioindicadores de alteraciones inmunes relacionados con la autoinmunidad.²³⁻²⁶ Además, el contacto entre las células de las mucosas del sistema inmune y el microbioma intestinal implica que se afectarán mutuamente, dice. Según Silbergeld, esto sugiere que las interacciones entre los contaminantes ambientales y la microbioma pueden ser bidireccionales.

Las implicaciones también fortalecen el argumento de que la inmunología y las enfermedades infecciosas deben incluirse bajo la sombrilla de la salud ambiental.²⁷ Linda Birnbaum, directora del Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental (en inglés, NIEHS), dice que la investigación realizada por el instituto revela repetidamente nuevas interacciones entre el sistema inmune y las enfermedades que tienen claramente componentes ambientales, tales como



Gary Huffnagle, profesor del Departamento de Microbiología e Inmunología de la Universidad de Michigan, está estudiando los microbiomas de los pulmones, un área de estudio relativamente nueva incluso en lo relativo a los microbiomas, ya que por mucho tiempo se creyó que los pulmones eran un medio ambiente relativamente estéril. “Cuando echamos un vistazo a la composición [del microbioma de los pulmones], lo primero que advertimos es que la diversidad del microbioma pulmonar de algunas personas es... muy limitada, mientras que en otras personas esa diversidad es considerable”,³⁴ dijo Huffnagle a los participantes de la reunión de la Academia Nacional de Ciencias en abril.

el autismo y el cáncer de mama. “Sabemos que hay relaciones numerosas y complejas entre el microbioma y nuestro sistema inmune”, dice Birnbaum.

Los metales y la resistencia a los antibióticos

Un motivo por el que los microbios tienen tanto éxito en este planeta es que no limitan su intercambio de genes a la reproducción, dice Proctor. “Comparten promiscuamente sus genes en todo tipo de hábitats y bajo toda clase de condiciones.” Lo hacen compartiendo fragmentos de ADN conocidos como plásmidos, un proceso conocido como transferencia horizontal de genes que nada tiene que ver con la reproducción.²⁸ “Los microbios lo hacen muy, pero que muy bien, y lo hacen mucho”, añade Proctor.

El compartir plásmidos es una de las maneras en que las bacterias desarrollan resistencia no sólo a los antibióticos sino a cualquier agente que amenace su sobrevivencia, incluyendo los metales. En situaciones en que las bacterias intestinales están expuestas continuamente a un metal como el mercurio, es más probable que aquellas bacterias que tienen la maquinaria genética que les permite tolerar el metal sobrevivan

y se reproduzcan. Anne Summers, microbióloga de la Universidad de Georgia, explica: “En los ambientes de alto impacto hay plásmidos más complejos, pero la maquinaria subyacente para generar esa complejidad ha estado posibilitando la evolución bacteriana durante eones.” Añade que los seres humanos han generado ambientes sin precedentes con concentraciones elevadas de antibióticos y metales, en especial mercurio, dentro de nuestro cuerpo.

Summers dice que la exposición bacteriana a metales como el mercurio puede contribuir a la resistencia antimicrobiana porque muchos plásmidos transferibles son portadores de genes de resistencia de múltiples tipos. En otras palabras, en el proceso de desarrollar resistencia a los metales, una bacteria puede volverse resistente también a un antibiótico al que ni siquiera se ha enfrentado aún. Esto es importante porque el resultado de las transferencias de genes de nuestros microbiomas colectivos puede no ser siempre tan bueno para nosotros como lo es para nuestros microbiomas, señala Les Dethlefsen, científico de planta de la Universidad de Stanford. Como dice Silbergeld, “Es posible que existamos con el beneplácito de los microbios.”

En algunos estudios realizados en monos con amalgamas en las muelas, Summers demostró que la exposición oral e intestinal de los primates al mercurio inorgánico en sus muelas se vio asociada a un gran incremento de las bacterias resistentes al mercurio y a múltiples antibióticos.²⁹ De manera similar, los investigadores de la Universidad Tecnológica de Dinamarca que estudiaban el *Staphylococcus aureus* de cerdos daneses reportaron que el plásmido que contenía un gen de resistencia a la metilicina contenía igualmente un gen que confería resistencia al zinc y al cadmio.³⁰ Los autores señalan que el óxido de zinc se utiliza ampliamente para prevenir las enfermedades diarreicas en el ganado, y señalan que las exposiciones tanto humanas como animales a metales como el zinc y el cadmio pueden perpetuar la propagación del *S. aureus* resistente a la metilicina.

De hecho, se están encontrando resultados similares en estudios realizados en poblaciones humanas, como una investigación que llevó a cabo un equipo de investigadores dirigidos por David Skurnik, afiliado a la Universidad de París Diderot y a la Escuela de Medicina de Harvard.³¹ En el estudio intervinieron dos grupos: sujetos franceses que eran porcicultores y agentes de seguros bancarios, y sujetos provenientes de la Guayana francesa, algunos de ellos ciudadanos expatriados de Francia, y otros, miembros de la tribu indígena wayampi que habitaban un área aislada. Los wayampi se veían expuestos a grandes cantidades de mercurio utilizado en la explotación minera artesanal de oro, mientras que todos los demás sujetos vivían en ambientes con niveles de mercurio bajos.

Los investigadores reportaron haber encontrado *Escherichia coli* resistente al mercurio mucho más frecuentemente en los porcicultores que en los agentes de seguros bancarios; los porcicultores resultaron también ser portadores de mayores cantidades

de *E. coli* resistente a los antibióticos. De manera paralela, los científicos encontraron que los participantes wayampi tenían un mayor número de *E. coli* resistentes a los antibióticos que los expatriados, si bien los miembros de las tribus utilizaban menos antibióticos.³¹

El desarrollo de nuevos conocimientos

Steve Rappaport, profesor de ciencias de la salud ambiental de la Universidad de California en Berkeley, dice que la comunidad de la salud ambiental está comenzando a adoptar un nuevo concepto que va más allá del microbioma. Este nuevo concepto es el "exosoma", que el Instituto Nacional de Seguridad y Salud Ocupacionales define como la medida de todas las exposiciones de un individuo durante su vida y la manera en que esas exposiciones afectan al riesgo de contraer enfermedades. Rappaport dice que entre las exposiciones ambientales que afectan a la salud humana pueden incluirse "todo tipo de procesos endógenos que hasta ahora han escapado a nuestro interés de encontrar las causas ambientales de la enfermedad", incluyendo los procesos del microbioma y los procesos inflamatorios.³²

El concepto del exosoma vuelve borrosa la distinción entre exposición y respuesta. "Durante años hemos hablado de bioindicadores y diferenciado entre los bioindicadores de exposición y los de respuesta," dice Rappaport. "Pero cuando uno realmente comienza a examinar a fondo ese concepto de bioindicador, puede resultar difícil hacer esa diferenciación."

Un reciente ejemplo de esa falta de nitidez es un descubrimiento realizado por un grupo dirigido por Stanley Hazen, del Departamento de Biología Celular de la Clínica de Cleveland. Los investigadores reportaron haber identificado el N-óxido de trimetilamina (TMAO) como un

bioindicador altamente predictivo de las enfermedades cardiovasculares en los estadounidenses, y proporcionaron evidencias de que el microbioma intestinal desempeña un papel en la generación de TMAO.³³ El proceso comienza con la colina, un micronutriente esencial, que las bacterias intestinales transforman de manera catabólica en trimetilamina (TMA). La TMA puede ser absorbida por la sangre, donde se ve transportada al hígado y metabolizada para producir TMAO. Pero aún no está claro si el TMAO es un bioindicador de la presencia de colina, de una bacteria intestinal particular, del metabolismo de la TMA en el hígado, de factores relacionados con la inflamación arterial o de una combinación de todos éstos, señala Rappaport.

Desde una perspectiva normativa, Rita Schoeny, asesora científica principal de la Oficina del Agua de la EPA, dice que las revelaciones de la conferencia de NAS en abril sobre la función potencial de los microbiomas en el riesgo de enfermedades suscitan muchas preguntas. Por ejemplo, las regulaciones de la EPA sobre el arsénico, y hasta cierto punto, sobre el mercurio, se basan en lo que los científicos entienden como "una encantadora progresión de la reducción y la metilación con más reducción y metilación", ninguna de las cuales, dice, toma en cuenta el metabolismo microbiano. Schoeny dice que la Oficina del Agua de la EPA regula los microbios como algo que debe evitarse, en particular en el agua para beber, bajo el supuesto de que el "único bicho bueno es el bicho inexistente"; actualmente el microbioma no está en el radar de la agencia por lo que se refiere a la elaboración de políticas.

Vincent Cogliano, director del Sistema Integrado de Información sobre Riegos de la EPA, les dijo a los participantes de la reunión celebrada en abril que está preocupado por la ausencia de información sobre los

Conjuntos de comunidades

Cada persona es huésped de unos 100 000 billones de microbios, predominantemente bacterias. Estos microbios viven en todo el cuerpo en comunidades llamadas microbiomas.

El Proyecto del Microbioma Humano (PMH) de los Institutos Nacionales de Salud ha establecido cuatro metas para comprender mejor la función de los microbiomas en la salud humana: 1) determinar si los individuos comparten un microbioma humano básico, 2) comprender si los cambios en los microbiomas se correlacionan con cambios en la salud, 3) desarrollar herramientas tecnológicas y bioinformáticas para apoyar estas metas y 4) abordar las implicaciones éticas, legales y sociales que suscita la investigación del microbioma humano.

Especies de microbiomas identificados por el PMH

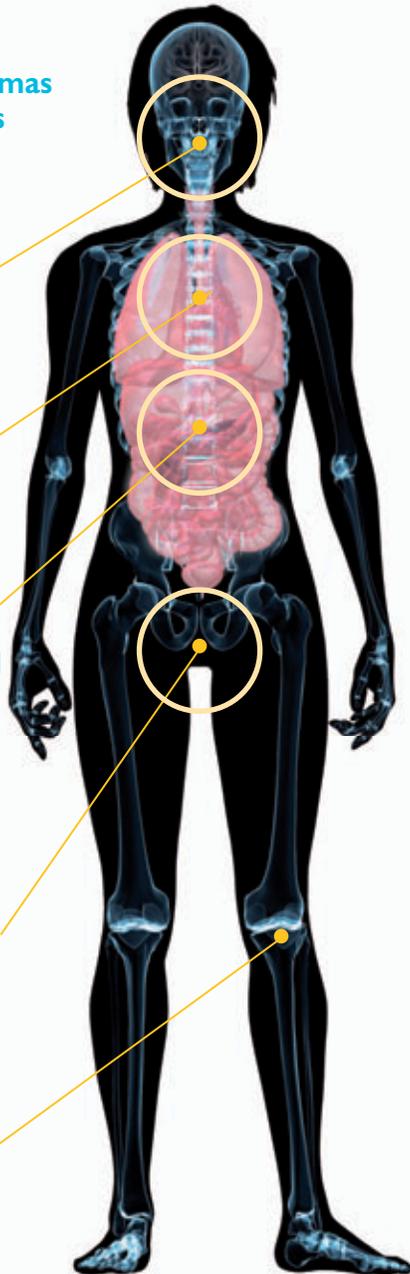
56
Boca

43
Esófago

220
Tracto gastrointestinal

5
Tracto urogenital

48
Piel

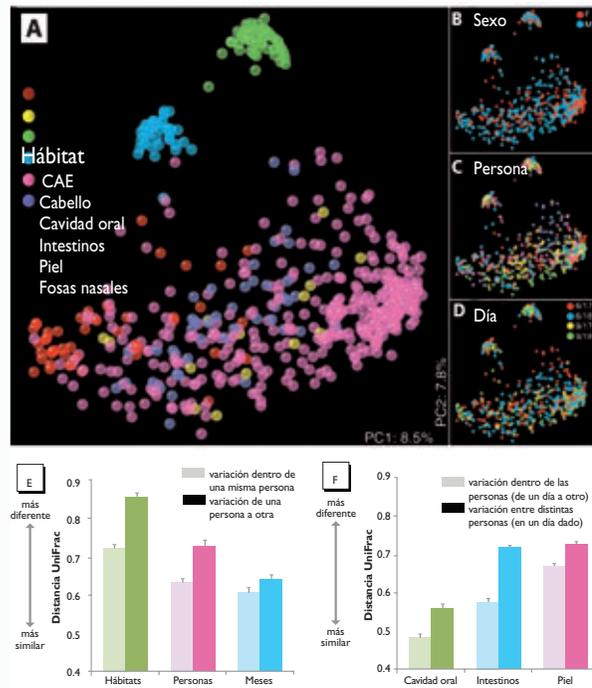


Es personal

La composición del microbioma puede variar mucho de un individuo a otro y de una parte a otra del cuerpo de una misma persona. En la edad adulta, la composición de cualquier microbioma se ve influida no sólo por la genética del huésped sino también por el medio ambiente, la alimentación y otros factores.

Se considera que el microbioma intestinal desempeña un papel clave en la salud. Los microbiomas intestinales humanos parecen tener uno de tres enterotipos o perfiles bacterianos claramente definidos, los cuales se caracterizan por la preponderancia de un determinado género.¹¹

Nuevos datos sugieren que también median en procesos metabólicos tales como la metilación de metales potencialmente tóxicos. Las diferencias entre individuos en cuanto a la composición de nuestros microbiomas puede ser un motivo importante de la variación en las respuestas de las diversas personas a los estresantes.



▲ Una medición conocida como distancia UniFrac refleja la semejanza entre los filos presentes en una muestra determinada, y la distancia menor indica una mayor semejanza. Un estudio de la diversidad bacteriana de 27 zonas del cuerpo de adultos sanos de las que se tomaron muestras en diferentes momentos revelaron que los microbiomas de la boca y de los intestinos presentaban variaciones mínimas con el tiempo, mientras que los de la piel, el cabello, las fosas nasales y el conducto auditivo externo (CAE) eran los que más variaban. Las áreas de la piel con mayor diversidad de especies tendían a ser los antebrazos, las palmas, los dedos índices, las corvas y las plantas de los pies. Los microbiomas de la boca y de los intestinos tendían a divergir considerablemente de los demás microbiomas en su composición.³⁶

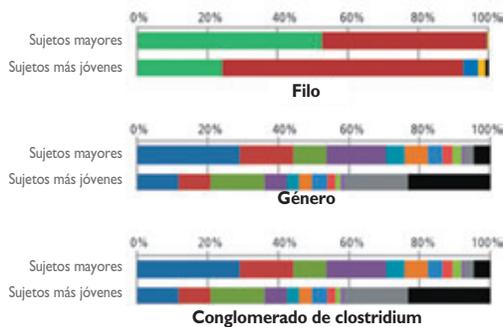
Figura humana: Shutterstock.com; figura: adaptada de Costello et al. (2009).

Consecuencias para toda una vida

Una vez establecidos los microbiomas, permanecen relativamente constantes durante toda la vida de una persona más o menos hasta la edad de 65 años.



▲ Un bebé que nace por vía vaginal es colonizado inicialmente por el microbioma del canal de parto, mientras que un bebé nacido por cesárea tiene más del microbioma de la piel de su madre.²



▲ El análisis de los principales microbios intestinales de sujetos mayores mostró diferencias entre los dos grupos de edad en cuanto a las proporciones de filos, generos y conglomerados de especies de Clostridium altamente diversificadas.³ Una mejor comprensión de las características singulares del microbioma intestinal de los adultos mayores puede dar lugar a recomendaciones de intervenciones en la alimentación para mejorar la salud de las personas mayores.

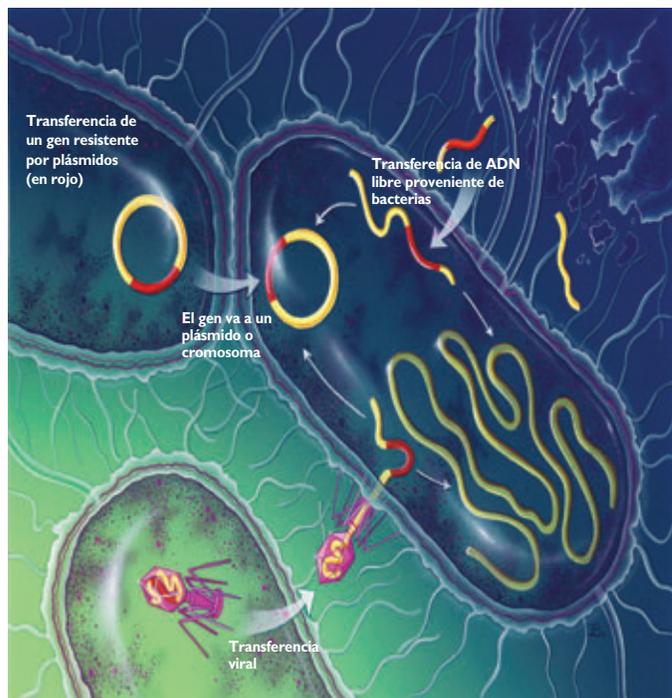
Fotos: istockphoto.com; diagrama de resistencia: Bryson Biomedical Illustrations, Inc.; figura: adaptada de Claesson et al. (2010)

El exposoma

Los microbiomas forman un componente de un nuevo concepto conocido como el “exposoma”, es decir, la medida de todas las exposiciones de una persona a lo largo de toda su vida y del modo en que esas exposiciones inciden en el riesgo de enfermedades. En palabras de Stephen Rappaport y Martyn Smith, tendríamos que “considerar el ‘medio ambiente’ como el ambiente químico interno del cuerpo, y las ‘exposiciones’ como las cantidades de sustancias químicas biológicamente activas en este ambiente interno. Desde esta perspectiva, las exposiciones no se limitan a las sustancias químicas (tóxicas) que entran en el cuerpo, provenientes, por ejemplo, del aire, del agua o de los alimentos, sino que incluyen también las sustancias químicas producidas por la inflamación, el estrés oxidativo, la peroxidación de los lípidos, las infecciones, la flora intestinal [microbiomas] y otros procesos naturales.”³²

Los microbiomas y la resistencia

Las bacterias comensales pueden desarrollar resistencia a los antibióticos, a los metales y a otros estresantes ambientales. Una forma en que lo hacen consiste en el intercambio de fragmentos de ADN llamados plásmidos (también pueden transferir genes de resistencia contenidos en los virus o adquirir segmentos de ADN liberados de células muertas). Los plásmidos pueden ser portadores de diferentes genes que confieran resistencia a múltiples agentes, lo que significa que las bacterias pueden volverse resistentes a estresantes con los cuales ni siquiera se han encontrado. ▼



microbiomas en la interpretación de los resultados de las pruebas de toxicidad. “Las agencias reguladoras están invirtiendo un gran esfuerzo en comprender la secuencia de los eventos mecánicos que dan lugar a la enfermedad. Tal parece que hemos estado ignorando un gran número de estos sucesos que podrían estar allí”, dijo. Comparó en enfoque actual con tratar de escribir una novela sin preposiciones. “Se puede reunir algunos pensamientos coherentes”, dijo, pero no se puede narrar una historia muy compleja ni muy interesante.”

¿De qué modo podría nuestra creciente conciencia de los microbiomas informar las políticas de salud pública? Bruce Fowler, subdirector científico de la División de Toxicología y Medicina Ambiental de la agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades, dice que todo se reduce a evaluar en qué medida se traducen en riesgos. “Reconocemos que hay individuos en la población que son especialmente sensibles a las sustancias químicas como resultado de su edad, de la etapa de la vida en que se encuentran, de su dieta, de la nutrición, etc.”, dijo Fowler en la reunión de abril. “Creo que sencillamente no se ha conectado el microbioma con esto, y me parece que es algo que debería hacerse.”

Lisa Helbling Chadwick, enlace del NIEHS para el Proyecto del Microbioma Humano, dice que el instituto se está enfocando más en el impacto de los microbiomas sobre la toxicología. “Una cosa que realmente nos interesa en el NIEHS es comprender cómo es que los individuos responden de manera diferente a las exposiciones, qué hace que una persona sea más susceptible que otra a las consecuencias adversas para la salud derivadas de una exposición”, dice. “La genética explica esto sólo en parte.” Birnbaum añade: “Reconocemos las enormes implicaciones de la creciente conciencia de las interacciones entre

la exposición a sustancias químicas y el microbioma, y hemos comenzado a explorar estas cuestiones.”

Kellyn S. Betts,

ha escrito sobre los contaminantes ambientales y sobre los peligros y la tecnología para resolver los problemas ambientales en diversas publicaciones, incluyendo EHP y Environmental Science & Technology durante más de una docena de años.

Referencias y notas

1. NAS. Interacción del microbioma, los estresantes ambientales y la salud humana [taller], 27 y 28 de abril de 2011, Washington, DC. Washington, DC: Academia Nacional de Ciencias (2011). Disponible en: <http://tinyurl.com/4xotab3> [consultado el 19 de julio de 2011].
2. Dominguez-Bello MG, et al. Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitats in newborns. *Proc Natl Acad Sci USA* 107(26):11971–11975 (2010); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1002601107>.
3. Claesson MJ, et al. Composition, variability, and temporal stability of the intestinal microbiota of the elderly. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 (suplemento 1):4586–4591 (2010); <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1000097107>.
4. Dethlefsen L, et al. The pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biology* 6(11):e280 (2008); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.0060280>.
5. Castagnini C, et al. Reduction of colonic inflammation in HLA-B27 transgenic rats by feeding Marie Ménéard apples, rich in polyphenols. *Br J Nutr* 102(11):1620–1628 (2009); <http://dx.doi.org/10.1017/S0007114509990936>.
6. Marchesi JR, et al. Rapid and noninvasive metabonomic characterization of inflammatory bowel disease. *J Proteome Res* 6(2):546–551 (2007); <http://dx.doi.org/10.1021/pr060470d>.
7. Turnbaugh PJ, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 457(7228):480–484 (2008); <http://dx.doi.org/10.1038/nature07540>.
8. El Proyecto del Microbioma Humano es un programa del Instituto Nacional de Salud (NIH) que tiene como fin caracterizar a las comunidades microbianas en diferentes zonas del cuerpo humano (nariz, tracto gastrointestinal, piel y tracto urogenital) e investigar qué papel desempeñan en la salud y en la enfermedad.
9. Claus SP, et al. Colonization-induced host-gut microbial metabolic interaction. *mBio* 2(2):e00271-10 (2011); <http://dx.doi.org/10.1128/mBio.00271-10>.
10. El consorcio de Metagenómica del Tracto Intestinal Humano de la Comisión Europea

investiga las asociaciones entre la microbiota intestinal humana y la salud y las enfermedades humanas.

11. Arumugam M, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 473(7346):174–180 (2011); <http://dx.doi.org/10.1038/nature09944>.
12. Stevens JF, Page JE. Xanthohumol and related prenylflavonoids from hops and beer: to your good health! *Phytochemistry* 65(10):1317–1330 (2004); <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2004.04.025>.
13. Possemiers S, et al. The prenylflavonoid ioxanthohumol from hops (*Humulus lupulus* L.) is activated into the potent phytoestrogen 8-prenylnaringenin *in vitro* and in the human intestine. *J Nutr* 136(7):1862–1867 (2006).
14. Van de Wiele T, et al. Human colon microbiota transform polycyclic aromatic hydrocarbons to estrogenic metabolites. *Environ Health Perspect* 113(1):6–10; <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.7259>.
15. Kellogg CA, Griffin DW. Aerobiology and the global transport of desert dust. *Trends Ecol Evol* 21(11):638–644 (2006); <http://dx.doi.org/10.1016/j.tree.2006.07.004>.
16. Griffin DW. Atmospheric movement of microorganisms in clouds of desert dust and implications for human health. *Clin Microbiol Rev* 20(3):459–477 (2007); <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00039-06>.
17. Kumarasamy KK, et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10(9):597–602 (2010); [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70143-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70143-2).
18. Van de Wiele T, et al. Arsenic metabolism by human gut microbiota upon *in vitro* digestion of contaminated soils. *Environ Health Perspect* 118(7):1004–1009 (2010); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901794>.
19. Liebert CA, et al. Phylogeny of mercury resistance (*mer*) operons of Gram-negative bacteria isolated from the fecal flora of primates. *Appl Environ Microbiol* 63(3):1066–1076 (1997); PMID:9055422.
20. UNEP. Mercury Use in Artisanal and Small Scale Gold Mining, Nairobi, Kenya: United Nations Environment Programme (2008). Disponible en: <http://tinyurl.com/3exdsvx> [consultado el 19 de julio de 2011].
21. Richardson M. Mercury exposure and risks from dental amalgam in the US population, post-2000. *Sci Total Environ*; in press.
22. Esta información también está disponible a través de enlaces de la página web de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos: Richardson GM, et al. Final Report. Mercury Exposure and Risks from Dental Amalgam, Part I: Updating Exposure, Re-examining Reference Exposure Levels, and

- Critically Evaluating Recent Studies. Ottawa, Ontario:SNC-Lavalin Environment (2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/3pf55zz> [consultado el 19 de julio de 2011].
- Richardson GM, et al. Final Report. Mercury Exposure and Risks from Dental Amalgam, Part 2: Cumulative Risk Assessment and Joint Toxicity: Mercury Vapour, Methyl Mercury and Lead. Ottawa, Ontario:SNC-Lavalin Environment (2010). Disponible en: <http://tinyurl.com/439agey> [consultado el 19 de julio de 2011].
23. Gardner RM, et al. Differential immunotoxic effects of inorganic and organic mercury species *in vitro*. *Toxicol Lett* 198(2):182–190 (2010); <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.06.015>.
24. Nyland JF, et al. Fetal and maternal immune responses to methylmercury exposure: A cross-sectional study. *Environ Res* 111(4):584–589 (2011); <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2011.02.010>.
25. Gardner RM, et al. Mercury induces an unopposed inflammatory response in human peripheral blood mononuclear cells *in vitro*. *Environ Health Perspect* 117(12):1932–1938 (2009); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.090085>.
26. Via CS, et al. Low-dose exposure to inorganic mercury accelerates disease and mortality in acquired murine lupus. *Environ Health Perspect* 111(10):1273–1277 (2003); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.6064>
27. Feingold BJ, et al. A niche for infectious disease in environmental health: rethinking the toxicological paradigm. *Environ Health Perspect* 118(8):1165–1172 (2010); <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.0901866>.
28. Summers AO. Genetic linkage and horizontal gene transfer, the roots of the antibiotic multi-resistance problem. *Anim Biotechnol* 17(2):125–135 (2006); <http://dx.doi.org/10.1080/10495390600957217>.
29. Summers AO, et al. Mercury released from dental “silver” fillings provokes an increase in mercury- and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother* 37(4):825–834 (1993); PMID:8280208.
30. Cavaco LM, et al. Cloning and occurrence of *czrC*, a gene conferring cadmium and zinc resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* CC398 isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 54(9):3605–3608 (2010); <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00058-10>.
31. Skurnik D, et al. Is exposure to mercury a driving force for the carriage of antibiotic resistance genes? *J Med Microbiol* 59(7):804–807 (2010); <http://dx.doi.org/10.1099/jmm.0.017665-0>.
32. Rappaport SM, Smith MT. Environment and disease risks. *Science* 330(6003):460–461 (2010); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1192603>.
33. Wang Z, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 472(7341):57–63 (2011); <http://dx.doi.org/10.1038/nature09922>.
34. Domazet-Lošo T, Tautz D. An ancient evolutionary origin of genes associated with human genetic diseases. *Mol Biol Evol* 25(12):2699–2707 (2008); <http://dx.doi.org/10.1093/molbev/msn214>.
35. Erb-Downward JR, et al. Analysis of the lung microbiome in the “healthy” smoker and in COPD. *PLoS ONE* 6(2):e16384(2011); <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0016384>.
36. Costello EK, et al. Bacterial community variation in human body habitats across space and time. *Science* 326(5960):1694–1697 (2009); <http://dx.doi.org/10.1126/science.1177486>.