

HIDROGENACIÓN CATALÍTICA: NÍQUEL RESIDUAL Y SUS CONSECUENCIAS SOBRE LA SALUD

Degaetani Omar Jorge, Universidad Nac. de La Matanza, odegatani@unlam.edu.ar

Luis Enrique Fauroux, Universidad Nacional de La Matanza

Mario Néstor Clozza, Universidad Nacional de La Matanza

Resumen— Según el diccionario de la Real Academia Española (RAE), riesgo se refiere a la contingencia o proximidad de un daño. La noción se asocia a la posibilidad de que se produzca un daño. Ambiental, por su parte, se refiere al ambiente (el entorno, la atmósfera o el aire). Entonces podemos inferir como Riesgo Ambiental a los daños que pueden producirse por factores del entorno, ya sean propios de la naturaleza o provocados por el ser humano. Cuando el riesgo ambiental es consecuencia de la actividad del ser humano, se lo denomina riesgo antrópico. La hidrogenación de grasas y aceites comestibles deja, como residuo, un catalizador agotado rico en níquel. El presente trabajo investiga los riesgos ambientales de este residuo. Para ello se realizó el relevamiento del recorrido del transporte del residuo desde la planta generadora hasta la planta de disposición final, la posible contaminación del suelo en la planta generadora por lixiviado del níquel a través del agua de lluvia, los riesgos de un eventual incendio del residuo. Sus características pirofóricas, y del soporte (grasas y aceites), hacen necesaria esta evaluación, y por ende la posible liberación del níquel a la atmósfera.

Palabras clave— *ambiente, riesgo, níquel.*

1. Introducción

El níquel es liberado al medio ambiente a partir de una gran variedad de fuentes naturales y antropogénicas [1]. Dentro de las fuentes industriales, una cantidad considerable deriva de la combustión del carbón, petróleo, y otros combustibles fósiles. También contribuyen la fabricación de aleaciones de níquel (acero), los procesos de galvanoplastia, la incineración de residuos y las aguas residuales [2]. Por lo general, la porción más grande de níquel y sus compuestos que se liberan al medio ambiente se adsorben sobre los sedimentos o partículas del suelo y, por tanto, se inmovilizan, pudiendo captarse por las plantas allí cultivadas y a través de los alimentos llegar al ser humano. Además, en suelos ácidos su movilidad aumenta debido a una mayor solubilidad pudiéndose filtrar a las aguas subterráneas. El hecho de que el níquel pueda llegar al medio ambiente a partir de una gran variedad de fuentes, hace que la mayoría de los organismos vivos estén expuestos a sus efectos tóxicos en un momento u otro durante sus vidas [2,3]. El grado de contaminación por este metal en distintas áreas se puede conocer a través de lo que se conoce como ‘bioacumuladores’ o ‘indicadores biológicos’ de contaminación, por ejemplo. ciertos moluscos y crustáceos como el cangrejo rojo, líquenes, hongos y otras plantas que tienen la capacidad de acumularlo en elevadas concentraciones [4]. También es importante profundizar en el conocimiento acerca de la influencia que el

tratamiento tecnológico y culinario de los alimentos puede ejercer en los niveles de níquel finalmente presentes, así como en su biodisponibilidad y toxicidad desde los alimentos manufacturados.

2. METODOLOGIA

El presente trabajo se encuentra enmarcado en el estudio del potencial riesgo ambiental de la gestión del circuito de los residuos del catalizador agotado, usado en la hidrogenación de grasas y aceites comestibles, sobre la salud humana y el medio ambiente. Se tomó como caso de estudio una empresa que refina grasas animales y aceites vegetales, donde la hidrogenación catalítica es parte de su proceso productivo. Dicho establecimiento se encuentra ubicado en la localidad de Lanús Este, Provincia de Buenos Aires. El proceso consiste en el agregado bajo presión de hidrógeno a la materia grasa fundida, en forma de burbujas. La reacción es lenta y, por lo tanto, para acelerar sus tiempos se agrega un catalizador, denominado “Níquel Raney”. Como ya se ha mencionado, diversos son los efectos tóxicos que han sido relacionados con la salud por exposición al níquel o sus compuestos. Estos efectos pueden ser del tipo agudo o crónico, dependiendo del tipo de compuesto, población expuesta y/o características de la exposición.

Dada las características del residuo de la empresa generadora en cuestión, se relevaron los riesgos del circuito del residuo desde el ingreso a la planta, su almacenamiento, el proceso de hidrogenación y filtrado, descarga, almacenamiento del residuo y posterior disposición.

Esto significa que en primera instancia, para evaluar el riesgo potencial que conlleva el proceso es necesario estudiar la biodisponibilidad y las consecuencias sobre la salud que pueda ocasionar la adquisición de níquel por parte del ser humano:

En este sentido se diagramaron diferentes pasos, como la búsqueda bibliográfica en cuanto a antecedentes de contaminación con este tipo de residuos y formas de captación, se realizaron entrevistas con los responsables de seguridad e higiene ambiental de los establecimientos involucrados en el transporte, almacenamiento y manipulación del residuo. Para ello, se relevó el recorrido del transporte desde la planta generadora, hasta la planta de disposición final, se efectuaron reuniones con responsables del cuerpo de bomberos que tuvieran injerencia sobre la ruta de traslado del residuo, sus conocimientos acerca del riesgo potencial del residuo, y su capacitación para tratar los posibles incidentes del transporte. También se consultó la reglamentación vigente para la caracterización del mencionado residuo, y obtener los datos necesarios para confeccionar una matriz de impacto ambiental basada en la en la forma de captación, su biodisponibilidad, y la valoración de las consecuencias sobre la salud y el medio ambiente.

3. Formas de captación del níquel

Este documento en particular se enfoca en los riesgos potenciales que representa el níquel que, ya sea por accidente, vicios del proceso, o fallas en el traslado a/desde la fábrica, alcance al agua, suelo o aire, y a partir de ese momento convertirse en un riesgo para la salud. Los riesgos en este sentido, que se reflejan cuali-cuantitativamente en una matriz, se miden por sus consecuencias.

Una vez que este metal El níquel se presenta en pequeñas cantidades en plantas y animales. Está presente en pequeñas cantidades en el agua de mar, el petróleo y en la mayor parte del carbón.

Es sabido que los alimentos contienen naturalmente trazas o pequeñas cantidades de níquel, el chocolate y las grasas son ejemplos de aquellos que contienen altas cantidades. Su efecto en el cuerpo humano es acumulativo, y este aumentará al ingerir grandes cantidades de vegetales provenientes de suelos contaminados. Un ejemplo en este sentido es el tabaco, los fumadores son un grupo de alto riesgo dado que la vía de exposición al níquel es pulmonar. En fin, el níquel puede encontrarse en detergentes, aire, comida o cigarrillos.

La mayor parte del níquel comercial se emplea en el acero inoxidable y otras aleaciones resistentes a la corrosión. Es importante en monedas como sustituto de la plata.

El níquel se encuentra en los diferentes ciclos del aire, agua y suelos. Al encontrarse contenido en desechos y ciertos cortes de combustibles fósiles, puede ser liberado al ambiente por medio de los gases resultantes de la combustión de la quema en basurales y por los generados en las usinas termoeléctricas. Luego, entonces podrá depositarse en el suelo o reaccionar con las gotas de lluvia. Habitualmente el níquel posee un alto índice de tiempo de residencia en el aire. El níquel eventualmente puede también alcanzar cuerpos de agua es parte de las aguas residuales. La mayor parte de los compuestos derivados de níquel que se encuentren en el ambiente se absorberán por los sedimentos o suelo y pudiendo llegar a inmovilizarse lo que supone una ventaja, pero en suelos ácidos, podrá recuperar la movilidad y será factible que alcance napas de aguas subterráneas.

El níquel finamente dividido se emplea como catalizador de hidrogenación. Gracias a su gran área superficial y a la gran cantidad de hidrógeno que contiene, el Ni-Raney es un agente pirofórico, y debe ser manejado en atmósfera inerte. El Ni-Raney se presenta como una dispersión al 50% en agua. Debe evitarse exponer el Ni-Raney al aire, ya que, incluso tras usarlo como catalizador, puede presentar cantidades apreciables de hidrógeno adsorbido, y quemarse de forma espontánea. Cuando quema al aire, se forman gases tóxicos, y debe usarse una mascarilla para extinguirlo. Puede provocar irritaciones del tracto respiratorio, cavidad nasal y fibrosis pulmonar si se inhala. Su ingestión puede dar lugar a trastornos intestinales, además de ser irritante en la piel y los ojos. De hecho la inhalación es la principal vía de captación de compuestos de Ni, especialmente en los ambientes laborales en los que los trabajadores están próximos a los lugares de tratamiento del Ni o de exposición a éste [5].

En Estudios de biodisponibilidad in vitro en 2011 se realizó un amplio estudio sobre el contenido de Ni en platos preparados y comida rápida estimando también la fracción dializable tras un proceso de digestión in vitro de simulación gastrointestinal. Se incluyeron platos a base de carne de ternera, de pollo o de cerdo, a base de pescado, de huevos, salsas, etc. hasta un total de 170 muestras de 43 productos diferentes. El contenido medio de níquel osciló entre 18.50–95.00 ng/g, referido a peso fresco de la fracción comestible. Los valores más elevados correspondieron a productos adicionados de especias y hierbas aromáticas, cereales integrales, frutos secos, queso y champiñones, aunque con amplia variabilidad dentro de un mismo grupo de productos, posiblemente por la influencia del procesado y envasado, distinto en cada caso. En los seres humanos, la absorción de Ni puede estar influenciada por el contenido total en el alimento, por la acidez de los jugos gástricos y por la presencia de otros componentes de la dieta que pueden interferir en la absorción del elemento.

Los mecanismos de captación celular pueden explicar porque las especies inhaladas menos solubles de los sulfuros de níquel y los óxidos, son más cancerígenos que las especies solubles. Las partículas solubles de níquel se disuelven en la mucosa siendo los iones fácilmente retirados por transporte ciliar, en contraste con las especies menos solubles, las cuales pueden introducirse en las células epiteliales del pulmón por fagocitosis, donde son lentamente disueltas proporcionando una fuente continua de iones de níquel. A pesar de todo, el mecanismo molecular de la carcinogénesis del níquel no ha sido completamente elucidado, lo que sugiere la posible existencia de varios mecanismos, como responsables del desarrollo del cáncer.

El mecanismo de acción cancerígeno de la exposición al Ni se relaciona con la formación de radicales libres en varios tejidos, tanto en animales como en los seres humanos, que originan modificaciones en el ADN con un incremento de la peroxidación lipídica así como una alteración de la homeostasis del Ca y del sulfidrilo.

3.1. Estudios de biodisponibilidad in vitro

La escasez de datos derivados de estudios in vivo sobre la biodisponibilidad del níquel en alimentos y bebidas, contrasta con los efectuados a nivel cutáneo, ya que los problemas de alergia al níquel por vía tópica han sido ampliamente estudiados y descritos. Los estudios con ratones pueden servir como modelo, para extrapolar los límites de la traza tóxica de exposición humana a este metal en el ambiente laboral. Para ello inyectaron a estos animales por vía subcutánea altas dosis de NiCl_2 , con el objetivo de asemejar en la medida de lo posible, situaciones laborales a las que podrían estar expuestos los seres humanos. Se detectó la aparición de daños en el ADN a las 24 horas de administración del Ni, y una acumulación progresiva en las cadenas de éste en las 48 y 72 h siguientes. Concretamente aparecieron roturas del filamento de ADN tanto en las células pulmonares como renales. Un caso real fue el de 32 trabajadores de una planta de galvanoplastia que bebieron agua contaminada con cloruro y sulfato de níquel (1.63 g/L), manifestaron diferentes síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, dolor de cabeza, tos, falta de aliento y mareo, que se prolongaron durante un máximo de 2 días, transcurridos los cuales se produjo su recuperación. Tras esta exposición, también se vio un aumento de la albúmina urinaria siendo, el riñón el principal órgano de acumulación de níquel, apreciándose sin embargo un menor daño en los túbulos renales y en la unión cortico-medular [5]. Adicionalmente a estos efectos se ha indicado también, que el agua contaminada por níquel puede provocar efectos neurológicos (vértigo, cansancio). Otro incidente, en este caso con un fatal desenlace, fue el del envenenamiento por níquel de una niña de 2 años y medio que murió de un paro cardíaco tras ingerir 15 g de sulfato de níquel. Toxicidad subcrónica del níquel (10–110 días de exposición) En un estudio desarrollado en trabajadores que realizaban soldaduras con aleaciones ricas en Ni, se observó que a las 6 semanas de exposición a humos de níquel (0.07–1.1 mg Ni/m³) se producía un aumento de irritaciones en las vías respiratorias y en los ojos, dolores de cabeza y cansancio.

Por otro lado, se vio que las mujeres expuestas ocupacionalmente a compuestos solubles de este metal (0.75 mg Ni/m³) mostraban un incremento en los niveles urinarios de proteína total, β_2 -microglobulina, proteína vinculante de retina y N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG). A pesar de que los biomarcadores alterados reflejan disfunción tubular, no se encontraron efectos sobre los marcadores de la función glomerular, los niveles urinarios de albúmina o los niveles de transferrina. Toxicidad crónica del níquel (> 100 días de exposición) La toxicidad crónica se da sobre todo, en personas ocupacionalmente expuestas por vía inhalatoria, durante un período

de tiempo superior a los 100 días, al polvo de níquel o a los vapores de níquel resultantes de las aleaciones empleadas en soldadura.

Generalmente, los efectos que provoca son trastornos respiratorios como asma, bronquitis, rinitis, sinusitis, y neumoconiosis.

4. Consecuencias de su defecto o exceso

Si bien en pequeñas cantidades el níquel es necesario, acumulado en altas concentraciones es peligroso para la salud humana. Los efectos de las altas cantidades de níquel están asociados a las elevadas probabilidades de desarrollar cáncer de pulmón, nariz, laringe y próstata. A niveles normales de exposición al níquel o sus derivados, el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón o nasal es pequeño. No obstante, se han reportado que exposiciones prolongadas a níquel soluble en concentraciones del orden de 1 mg/m^3 puede causar un marcado incremento en el riesgo relativo de cáncer pulmonar. También se lo relaciona con mareos después de la exposición al gas de níquel, embolia de pulmón, fallos respiratorios, defectos de nacimiento, asma y bronquitis crónica, reacciones alérgicas y cardiopatías, entre otras.

El níquel es un elemento cuya esencialidad no ha sido demostrada hasta el momento, por lo que no se ha establecido una ingesta recomendada. Hay que tener en cuenta que al ser esencial para varios animales, no ha de descartarse el que pueda tener este carácter a pequeñas concentraciones para el ser humano. La Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) señaló que no era posible establecer un nivel máximo de ingesta tolerable para el Ni debido a la ausencia de datos suficientes. A pesar de ello, la WHO (2007) propuso una Ingesta Diaria Tolerable (TDI) de $11 \text{ } \mu\text{g/kg}$ de peso corporal/día para niños y en 2008, de $12 \text{ } \mu\text{g/kg}$ de peso corporal/día para adultos (WHO, 2008). Existen numerosos trabajos de investigación en los que se ha estimado la ingesta media de níquel a través de la dieta. La mejor manera de evaluar los riesgos para la salud humana a partir de elementos tóxicos presentes en los alimentos es la determinación de la cantidad de metal liberado durante la digestión gástrica y absorción intestinal. La mayoría de los metales son altamente bioaccesibles es decir, son enzimáticamente liberados de la matriz del alimento, pero no son fácilmente dializados (biodisponibles), ya que no son capaces de atravesar la membrana de diálisis (Moreda-Piñeiro et al., 2012; Ruby et al., 1999).

No obstante, los estudios in vivo suelen ser menos comunes, porque son difíciles de realizar, y la medición de ciertos parámetros durante los experimentos es limitada, lo que dificulta los estudios acerca de la toxicidad de los compuestos de níquel administrados de forma oral, y sus riesgos. No obstante se han realizado investigaciones con diferentes especies de níquel, observando su biodisponibilidad gástrica y su toxicidad oral in vivo en ratas y ratones, determinando la dosis letal y los factores que pueden influir en la excreción de Ni con especial atención a factores dietéticos, a la edad del individuo, o al consumo de agua. Recientemente, ha habido varios estudios que han evaluado el efecto de las nanopartículas de Ni en la supervivencia de las células, al administrarse en fármacos en el tratamiento del cáncer. Cuando las células con cáncer de leucemia K562 fueron expuestas a nano-partículas de Ni de 30 nm, se produjo el daño en el ADN que condujo a una disminución de la viabilidad celular, efecto dependiente de la dosis y del tiempo de exposición. Además se pudieron observar efectos de apoptosis y necrosis [5]. En estudios a corto y largo plazo con animales, a los que se suministran diversas sales solubles de níquel por vía oral, se ha observado que el níquel se concentra principalmente en los riñones. Las concentraciones tisulares de Ni en orden decreciente fueron riñones > pulmones > hígado > corazón > testículos. Por otro lado, se ha encontrado que el Ni⁺² suministrado por vía oral se acumula en mayor cantidad en la médula

espinal que en el cerebelo o corteza frontal. En general, un hombre de 70 kg de peso contiene en su organismo un promedio de 10 mg de níquel. En cuanto a los valores de referencia para el níquel en fluidos biológicos de adultos sanos, éstos son de 0.2 µg/L en suero y 1–3 µg/L en orina. Los estudios farmacocinéticos en humanos indican que el níquel se absorbe por los pulmones, tracto gastrointestinal y la piel. La absorción pulmonar es la principal vía en referencia a la toxicidad inducida por níquel. El grado de dicha absorción, vendrá determinado por la forma química y su lugar de acumulación (dependiente del tamaño, forma, densidad y carga eléctrica de las partículas de este metal). Se sabe que entre el 20– 35% del níquel inhalado que se retiene en los pulmones es absorbido en la sangre. Además en el tracto respiratorio, el níquel puede ser eliminado por medio del transporte mucociliar y liberación en el tracto gastrointestinal, desde donde no se reabsorbe bien. El níquel metálico se absorbe mal por vía dérmica pero algunos de sus compuestos, como cloruro de níquel o sulfato de níquel, pueden penetrar en la piel siendo la absorción de hasta el 77% en 24 h [6]. También se ha demostrado, que los individuos en ayunas absorben más níquel desde el tracto gastrointestinal. Pese a que la ingesta de níquel a través de los alimentos y el agua de bebida es una fuente importante de exposición, la absorción a partir de estas fuentes es baja así como el riesgo estimado.

En el suero humano el níquel se une a proteínas específicas y/o aminoácidos, principalmente a la albumina, pero también a la L-histidina y α -2 macroglobulina. Estas uniones son decisivas en el transporte y distribución corporal del Ni [2,6]. Toxicidad aguda del níquel (1 día de exposición) La inhalación accidental de carbonilo de níquel, generalmente provoca efectos tóxicos agudos en dos etapas: inmediatos y tardíos. Los síntomas inmediatos incluyen dolor de cabeza, vértigo, náuseas, vómitos, insomnio e irritabilidad, que suelen durar algunas horas, seguidos por un intervalo asintomático de 12 a 70 h. A continuación aparecen los síntomas retardados como pueden ser opresión en el pecho, tos no productiva, disnea, cianosis, taquicardia, palpitaciones, sudoración, alteraciones visuales, vértigo, debilidad y cansancio.

4.1. Efectos tóxicos del níquel.

Su exposición crónica puede desembocar en neumonía y otros síntomas, como hipersensibilidad al níquel. El níquel metálico y sus sales al entrar en contacto con la piel, pueden ser solubilizados dando lugar a la formación de iones del metal como paso previo a su absorción por vía dérmica. El contacto dérmico puede ocasionar dermatitis en los sitios de piel descubierta y la inhalación ocasiona irritación del tracto respiratorio y asma.

Otros autores indicaron que los síntomas asociados a la dermatitis por contacto sistémica como el prurito anal, desaparecían cuando se llevaba a cabo una restricción de la ingesta dietética de Ni, como se observó en un sujeto con 1,5 años de historia de prurito anal resistente al tratamiento. En individuos sensibles, la absorción de iones de níquel por contacto con la piel, produce dermatitis con inflamación. Estas reacciones de sensibilización pueden producir también enrojecimiento de la piel, erupciones cutáneas, y en casos más extremos, pústulas y úlceras. La aparición de dermatitis por contacto con níquel está aumentando en la población, sobretodo en la mujer, debido al contacto con el níquel que recubre las joyas, cremalleras, broches, etc.

Otras reacciones adversas incluyen alteraciones de las membranas de los eritrocitos, la generación de oxígeno reactivo, la pérdida de audición, daño en retina o nervio óptico, alteración de los niveles de estrógenos, anormalidades en los cromosomas o inflamación crónica. A pesar de que el ion metálico de níquel es demasiado pequeño para ser antigénico por sí mismo, el metal puede oxidar a una sustancia de bajo peso molecular (hapteno), que aunque

por sí mismo tampoco es inmunogénico, cuando se une con una molécula más grande como las proteínas tisulares, puede provocar la respuesta inmune. La unión del metal modifica la configuración de la proteína nativa y las células T específicas del hapteno en el sistema inmune del huésped, reconociendo la proteína alterada y en definitiva como un antígeno no propio. El intento del organismo de deshacerse de los complejos de proteínas de níquel puede inducir una reacción alérgica en individuos sensibilizados lo que se traduce en la inflamación del tejido.

4.2. Efectos cancerígenos

El níquel se considera como un posible carcinógeno en los humanos, además de ser teratógeno; la inhalación de partículas de óxido de aluminio junto al níquel se asocia con la enfermedad de Shaver. También deben manejarse con cuidado los reactivos usados para prepararlo.

El níquel ha sido clasificado dentro del nivel más peligroso de los carcinógenos del grupo 1, ya que existen suficientes evidencias en animales y humanos de que la exposición a éste produce cáncer [6]. Aunque los estudios han mostrado que el níquel no es un agente altamente mutagénico del ADN, sin embargo el ion Ni^{2+} puede ser carcinogénico, al unirse a componentes celulares, incluidas las proteínas nucleares y el ADN. Pese a que la unión de los iones de níquel con el ADN es débil, presenta gran afinidad por otras proteínas nucleares (proteínas de la cromatina) como las histonas y protaminas. Estos complejos de níquel con la heterocromatina dan lugar a alteraciones múltiples como la condensación o la hipermetilación del ADN que perturba la expresión génica (alteraciones epigenéticas con modificación de la expresión del genotipo y alteración del fenotipo o carácter final). Si la célula es incapaz de revertir estos cambios y sigue el ciclo celular a pesar del error, los efectos pueden conducir a la proliferación descontrolada, alteración de la apoptosis celular y finalmente al desarrollo del cáncer [6]. Se ha comprobado que los trabajadores de refinerías del níquel presentan un alto riesgo de padecer cáncer de pulmón o nasal, relacionado con la presencia de compuestos menos solubles, como el arseniuro de níquel (Ni_5As_2) y el sulfuro de níquel, a concentraciones ≥ 1 mg Ni/m³ en el polvo. Aparentemente, la presencia de más de una especie de níquel induce cáncer de pulmón, aunque es la presencia de las especies solubles de níquel a concentraciones ≥ 1 mg Ni/m⁻³ la que incrementa el efecto de las especies menos solubles, especialmente la del óxido de níquel. Por otro lado, se vio que para los trabajadores de la minería del níquel no había ninguna evidencia de que el cáncer de pulmón de los mineros estuviera relacionado con el níquel. Esto se debe a que, el mineral predominante en las menas de níquel es la pentlandita [(Ni, Fe) 9S8], la cual es muy diferente al resto de las especies de sulfuro de níquel encontradas en la refinería (NiS , NiS_2 y Ni_2S_3) [5].

Adicionalmente, el interés general de la exposición al Ni varía desde los aspectos alérgicos de dermatitis por contacto hasta los cánceres nasales y pulmonares. Es especialmente relevante el envenenamiento agudo por carbonilo de Ni, en virtud de su capacidad para dañar el ADN de las células del órgano diana en animales de experimentación como la rata, con una relación directa dosis-respuesta y tiempo-efecto. Otro estudio abordó el estrés oxidativo debido a la toxicidad del Ni en el hígado de ratas deficientes en proteínas, concluyendo que el tratamiento combinado con la deficiencia proteica originó un aumento significativo de la actividad enzimática de la enzimas catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y glutatión transferasa, así como en los niveles de peroxidación lipídica. Otro mecanismo que se baraja es que este metal traza interfiere con la unión del Fe y la catálisis de las dioxigenasas dependientes de Fe, en virtud de su capacidad para regular la estabilidad del factor de transcripción α -HIF-1, como regulador de la metilación de las histonas, lo que origina la silenciación o no expresión del gen.

Otros investigadores informaron acerca de que el Ni captado inducía carcinogénesis por 2 vías:

- (a) una directa, en virtud de la capacidad del metal para generar especies radicalarias del oxígeno, así como los reactivos intermediarios que interactúan con el ADN directamente;
- (b) otra indirecta, también de daño del ADN por inhibición de la reparación de éste o por condensación o metilación del ADN con la consiguiente alteración de la expresión de los genes y de las proteínas derivadas [7].

4.3. Efectos sobre la capacidad reproductora

Aunque los datos de cómo afectan las sales de níquel a la capacidad reproductora son limitados, existen estudios tanto in vivo como in vitro que han demostrado que el níquel altera en diferentes niveles de regulación de dicha capacidad en los mamíferos. Concretamente, en el sistema neuroendocrino, los compuestos de níquel inducen alteraciones en la prolactina así como en los niveles de la hormona luteinizante (LH). Además, los complejos de este metal incrementan la liberación de LH desde las células de la pituitaria. Los resultados de las investigaciones llevadas a cabo, indican que los efectos hormonales podrían jugar un papel importante en la toxicología reproductiva del níquel, tanto a nivel neuroendocrino como a nivel de las gónadas.

A nivel molecular cabe destacar la capacidad de este metal de sustituir ciertos metales (especialmente zinc) en enzimas metal dependientes, lo que provoca la alteración de la función de la proteína. Se ha visto que este metal atraviesa fácilmente la membrana celular a través de los canales de calcio, compitiendo con éste por los receptores específicos. También se ha visto que el níquel (Ni^{2+}) es capaz de imitar la hipoxia, lo que puede conducir a la activación de algunas vías de señalización y la transcripción posterior de sus factores, produciéndose eventualmente la alteración de la expresión génica y del metabolismo celular, y como consecuencia la génesis de toxicidad reproductiva y carcinogénesis. Concretamente en un estudio de un grupo de 356 mujeres que trabajaban en una planta de refinería del níquel, en la zona ártica de Rusia, se vio un aumento en la tasa de abortos espontáneos (15.9%), en comparación con la tasa correspondiente a 342 mujeres locales que no trabajaban en dicha planta (8.5%). Asimismo en trabajos llevados a cabo con ratas y ratones expuestos al sulfato de níquel se ha observado también, una degeneración testicular .

Otros efectos tóxicos, el Ni (II) induce el estrés oxidativo mediante la producción y acumulación de especies de oxígeno y de nitrógeno reactivas (ROS y RNS, respectivamente) ya sean endógenas o exógenas. Se sabe que el estrés oxidativo induce un desequilibrio celular redox que puede estar relacionado con la estimulación oncogénica. Además el níquel puede unirse a las enzimas de reparación del ADN y generar radicales libres de oxígeno que causen la degradación de la proteína in situ. Este daño irreversible de las proteínas implicadas en la reparación del ADN, la replicación, la recombinación y la transcripción puede ser importante para los efectos tóxicos de este metal.

Recientemente en un estudio realizado por Freitas y col. [8] se ha demostrado por primera vez, que el Ni (II) como sal de nitrato de níquel y a concentraciones que se pueden alcanzar in vivo, induce la apoptosis de los neutrófilos por vía intrínseca. Dicha apoptosis inducida puede retardarse mediante el uso de inhibidores de la NADPH oxidasa, lo que sugiere que las especies reactivas oxigenadas derivadas de la NADPH oxidasa y sus posteriores señales pueden contribuir a la apoptosis. Este es un hallazgo importante, ya que el aumento de la apoptosis debida al níquel puede perturbar las actividades fisiológicas de los neutrófilos, teniendo un impacto potencial en su función inmunológica y antimicrobiana. El níquel es un agente genotóxico, ya que produce algunas anormalidades genéticas como la ruptura de las cadenas de

ADN, enlaces cruzados ADN-proteína, escisión de nucleótidos, mutaciones de un único gen, intercambios de cromátidas hermanas, alteraciones de la concentración de ácidos nucleicos y transformación celular.

Otros estudios epidemiológicos concluyen, entonces, en la existencia de una mayor incidencia de aberraciones cromosómicas en trabajadores relacionados con la industria del níquel, en comparación con los controles. La concentración umbral de níquel que provoca mutagénesis es imposible de determinar en la actualidad, debido a que en la mayoría de los estudios las bajas concentraciones empleadas están muy próximas a las que causan alta citotoxicidad [6].

En la inhalación de níquel, el tracto respiratorio es el principal afectado. Independientemente de la especie de este metal, una exposición a una dosis alta por vía inhalatoria, a corto plazo produce severos daños en el pulmón con irritación, inflamación (neumonía) y enfisema, así como en la cavidad y mucosa nasales. Se ha observado en el pulmón. También se han registrado diferentes grados de hiperplasia en las células pulmonares, fibrosis, neumoconiosis y asma alérgica. En relación a estos efectos, en los trabajadores de la refinera de níquel se ha registrado una mayor mortalidad debida a enfermedades de pulmón no relacionadas con un cáncer, en comparación con la población normal, después de 5 años de exposición ocupacional. Concretamente en personas expuestas durante 12–20 años se pudo observar neumoconiosis. Pese a que existen datos limitados sobre la toxicidad potencial del níquel en el desarrollo intrauterino de los humanos, se ha observado un aumento de las malformaciones estructurales en bebés de mujeres que trabajaban en una planta de refinera del níquel. En relación a los efectos hematológicos, se detectó un aumento transitorio de los reticulocitos en sangre en todos los trabajadores que bebieron agua de una fuente de agua contaminada con sulfato de níquel, cloruro de níquel y ácido bórico (dosis estimada de 7.1 a 35.7 mg Ni/kg), con un aumento transitorio de la bilirrubina sérica en algunos de ellos. Otros estudios en ratas expuestas a sulfato de níquel, han mostrado un aumento en los niveles de leucocitos y plaquetas, y una disminución en el hematocrito, efectos éstos que pueden deberse a la inhibición de la actividad de la médula ósea producido por el Ni. Por otro lado, el síndrome de alergia sistemática al níquel, es otro fenómeno que puede traducirse en una reacción sistémica a éste, con una sintomatología asociada tanto cutánea, como extracutánea, con síntomas gastrointestinales, respiratorios, o neurológicos. Adicionalmente, se ha señalado que puede aparecer dermatitis vesicular, en el caso de ser ingerido por pacientes alérgicos.

En otras investigaciones se ha indicado como las nanopartículas de hidróxido de Ni inhaladas indujeron toxicidad pulmonar. Otros sistemas corporales en los que el Ni puede deteriorar o inducir una alteración funcional incluyen la sangre, el sistema cardiovascular, las vías de detoxificación de la piel, el colon, el riñón y el hígado, el sistema endocrino (hormonal), así como los procesos de producción de energía, el enzimático, el gastrointestinal, el inmune y el nervioso. Existen datos experimentales que sugieren que los antioxidantes pueden desempeñar un papel importante en la mitigación de algunos de los riesgos del níquel. Algunos estudios han demostrado que la vitamina C trabaja conjuntamente con la vitamina E para prevenir la oxidación por radicales libres de la cadena insaturada de los lípidos. Además, los resultados experimentales en animales con ácido ascórbico sugieren que un alto consumo dietético de ácido L-ascórbico y α -tocoferol podría mejorar el estrés oxidativo inducido por el níquel.

Adicionalmente estos investigadores concluyen que la curcumina atenúa los efectos citotóxicos y el estrés oxidativo inducidos por las nanopartículas de NiO. Finalmente, en otro estudio reciente, desarrollado en animales de experimentación (ratones), se comprobó que los complejos de Ni mostraron una dosis letal 50 (DL50) que osciló entre 600 y 835 mg/kg de peso corporal.

5. CONCLUSIONES

La biodisponibilidad y la facilidad de captación de la que dispone el ser humano representan un riesgo tangible, tal como lo indican los efectos tóxicos del níquel. Estos efectos son *permanentes, acumulables, y de alto riesgo*, sobre la salud y el medio ambiente. Sin embargo se pueden realizar mejoras en los manuales de procedimientos, sobre todo en lo que respecta al traslado, almacenamiento, y manipulación del catalizador, de manera tal de evitar que el níquel pueda esparcirse vía aérea, y/o alcance cuerpos de agua, así el efecto de su biodisponibilidad podrá ser *temporario, evitable, y remediable*.

Las medidas preventivas son vistas, en general, como un costo extra, y las empresas pueden mostrarse reticentes a su aplicación. El presente trabajo de revisión concluye que, para establecer normas exigibles, es necesario el desarrollo de estudios epidemiológicos prospectivos, en los cuales se pueda establecer la asociación del consumo de Ni en la ingesta diaria y la incidencia de las patologías que han sido asociadas a su toxicidad en estudios puntuales, tales como el cáncer, dermatitis, afecciones respiratorias y malformaciones fetales. También es necesario una profundización en las investigaciones relativas a la ingesta de Ni en las diferentes regiones de nuestro país, con monitorización periódica de los mismos, con el fin último de observar cuales son las tendencias de ingesta de Ni, en comparación con las establecidas en otros países. Asimismo, se requieren más estudios encaminados al conocimiento más detallado de los factores involucrados en la biodisponibilidad del Ni, tanto desde sus fuentes alimenticias individuales, así como desde los platos preparados consumidos y característicos de cada país, dado la amplia variabilidad que para dicha biodisponibilidad se ha observado. También sería importante estudiar como las técnicas culinarias habituales y el procesado tecnológico previo de los alimentos, influyen en el contenido y biodisponibilidad de las especies de Ni.

La excreción de este metal aumenta significativamente con la edad, el consumo de suplementos dietéticos y agua de bebida de mala calidad y por supuesto, con la ingesta de alimentos ricos en Ni. Asimismo, indican que los sujetos con mayor excreción urinaria de este metal no mostraron una sensibilización por contacto al níquel.

Hasta el momento pocos trabajos de investigación han sido realizados acerca de la ingesta dietética total de este elemento, por lo que se hace imprescindible la profundización en los mismos en los próximos años. Los niveles recomendados de ingesta de un metal como el Ni sólo pueden establecerse tras la determinación y control prospectivo de los niveles de éste en los alimentos y bebidas, y de los efectos fisiológicos asociados a su deficiencia y/o toxicidad en estudios *in vitro* e *in vivo* tanto en animales de experimentación como en estudios clínicos desarrollados en seres humanos.

Además, la activación del níquel Raney produce grandes cantidades de hidrógeno como subproducto, el cual es altamente inflamable.

Por último, se requiere en un futuro próximo definir definitivamente el carácter esencial y/o tóxico del Ni en el ser humano, con la fijación de las ingestas diarias recomendadas, en el caso de que el carácter esencial para el mismo fuese finalmente establecido.

6. Referencias

- [1] Pérez-Rodríguez, P., De Blas, E., Soto, B., Pontevedra-Pombal, X., & López-Periago, J. E. (2011). El conflicto de uso del suelo y la calidad de los alimentos the soil use conflict and food quality. *CyTA – Journal of Food*, 9, 342–350. doi:10.1080/19476337.2011.615944
- [2] Ahmad, M. S., & Ashraf, M. (2011). Essential roles and hazardous effects of nickel in plants. *Review of Environmental Contamination and Toxicology*, 214, 125–167.
- [3] González, M. J., Messeguer, I., & Mateos, C. J. (2009). Elementos ultratrazas ¿nutrientes o tóxicos? *Revista De Toxicología*, 26, 93–103.
- [4] Findik, Ö., & Çiçek, E. (2011). Metal concentrations in two bioindicator fish species, *Merlangius merlangus* and *Mullus barbatus*, captured from the West Black sea coasts (Bartın) of Turkey. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 87, 399–403. doi:10.1007/s00128-011-0373-1
- [5] Muñoz, A., & Costa, M. (2012). Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake: A review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity. *Toxicology Applied and Pharmacology*, 260, 1–16. doi:10.1016/j.taap.2011.12.014
- [6] Clancy, H., & Costa, M. (2012). Nickel: A pervasive carcinogen. *Future Oncology*, 8, 1507–1509. doi:10.2217/fon.12.154
- [7] Seo, Y. R., Kim, B., & Ryu, J. C. (2005). Molecular and genomic approaches on nickel toxicity and carcinogenicity. *Molecular Cellular Toxicology*, 1, 73–77.
- [8] Freitas, M., Barcellos-de-Souza, P., Barja-Fidalgo, C., & Fernandes, E. (2013). Nickel induces apoptosis in human neutrophils. *Biometals*, 26, 13–21. doi:10.1007/s10534-012-9590-2