



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

IMPACTO MEDIOAMBIENTAL DEL USO DE NANOPARTÍCULAS

EDUARDO JOAQUÍN VILLAMOR SANCHO



UNIVERSIDAD DE SEVILLA



FACULTAD DE FARMACIA

GRADO EN FARMACIA
TRABAJO FIN DE GRADO

Impacto medioambiental del uso de nanopartículas

Trabajo Fin de Grado de carácter bibliográfico presentado por
Eduardo Joaquín Villamor Sancho

Tutores: Ana Alcudia Cruz y Belén Begines Ruiz
Departamento de Química Orgánica y Farmacéutica

Sevilla, 10 de julio de 2020

RESUMEN

En la actualidad, la nanotecnología está experimentando un rápido desarrollo gracias a la aparición de novedosas aplicaciones en diversos campos como la medicina, la electrónica o la agricultura. Este creciente interés conlleva un aumento de la producción de nanopartículas en la industria y nos sitúa en un nuevo escenario en el que es importante valorar el impacto que pueden tener en el medioambiente y sus efectos tóxicos sobre los seres vivos. Las propiedades únicas, que les confiere su tamaño, son la razón de su uso en las distintas aplicaciones, pero son estas mismas propiedades las que se plantean como un riesgo para los seres vivos. Cada vez son más los estudios que investigan sobre el posible efecto de los nanomateriales en el medioambiente para determinar así si, a pesar de sus aspectos positivos, pueden considerarse un riesgo para la salud. Para evaluar esta posible toxicidad, se utilizan modelos en toda clase de organismos, desde bacterias unicelulares hasta animales de gran complejidad.

Con el objetivo de conocer mejor las consecuencias medioambientales que puede acarrear hacer uso de la nanotecnología, el presente trabajo se centrará en describir y clasificar las nanopartículas, en evaluar su ciclo de vida y de qué manera pueden ser emitidas al medioambiente, el tipo de impacto, tanto positivo como negativo, que pueden llegar a tener en los ecosistemas, y en especial sobre los seres vivos, y en evaluar la necesidad de una regulación más o menos estricta respecto a ellas. Debido a su diversidad, se analizará las nanopartículas de forma general, buscando estudiar el impacto de una gran variedad de ellas, incluyendo aquellas con mayor interés actual.

Palabras clave: nanopartículas, nanotecnología, impacto, medioambiente, ecotoxicología

ABSTRACT

Nowadays, nanotechnology is gaining a lot of interest from industry thanks to the emergence of new applications in different fields such as medicine, electronics or agriculture. This increasing interest leads to a bigger production of nanoparticles in the industry and places us in new scenarios where the impact that they might have on the environment and living beings needs to be assessed. The unique properties that nanoparticles have thanks to their small size, are the reason for their numerous applications, but they might also be the main menace to the environment. The number of studies which assess the possible ecotoxicity of nanomaterials has been increasing over the last years in order to determine if, despite the positive aspects, they should be considered a health risk. For the purpose of evaluating their possible toxicity, models are used in all types of organisms, from unicellular bacteria to complex animal species.

In order to understand better the environmental consequences of nanotechnology, this bibliographic work aims to describe and classify nanoparticles, evaluate their life cycle and how they can be released to the environment, the type of impact, either positive or negative that they might have on the ecosystems, particularly on living beings, and to assess the need of a more severe legislation with regard to them. Due to their diversity, nanoparticles will be discussed in generic terms looking to study the impact of a great variety of them, including the ones with the most interest in the industry.

Key words: nanoparticles, nanotechnology, impact, environment, ecotoxicology

ÍNDICE

1. Introducción	6
1.1 Historia	6
1.2 Clases de nanomateriales	7
1.3 Aplicaciones de las nanopartículas	8
1.4 Necesidad de evaluar sus consecuencias medioambientales	10
2. Objetivos	11
3. Metodología	11
4. Resultados y discusión	12
4.1 Emisión de nanopartículas	12
4.1.1 Fabricación de productos	13
4.1.2 Uso de productos	13
4.1.3 Eliminación y reciclaje	14
4.1.4 Transformación	14
4.1.5 Modelos de evaluación	17
4.2 Impacto medioambiental	18
4.2.1 Absorción y distribución	19
4.2.2 Mecanismo de toxicidad: Estrés oxidativo	20
4.2.3 Estudios en bacterias	21
4.2.4 Estudios en plantas y algas	24
4.2.5 Estudios en animales	25
4.3 Nanotecnología verde	28
4.3.1 Microorganismos	28
4.3.2 Extractos vegetales	29
4.4 Impacto positivo	30
4.4.1 Contaminación de suelo y agua	30
4.4.2 Aplicaciones energéticas	32
4.4.3 Otras aplicaciones	32
4.5 Legislación	33
5. Conclusiones	35
6. Bibliografía	36

1. Introducción

Para comprender la importancia de las nanopartículas y su uso actual es necesario conocer parte de su historia, así como algunos términos que rodean tanto las aplicaciones como el estudio de estos materiales.

La nanociencia se encarga del estudio de la materia a una escala nanométrica, tanto de su tamaño como de las propiedades asociadas al mismo, mientras que la nanotecnología comprende la manipulación y control de la misma (Jeevanandam et al. 2018). El término “nanopartículas” se utiliza para describir aquellas partículas con un tamaño entre 1 y 1000 nm. Este tamaño les confiere características especiales que abren un gran abanico de posibilidades para sus usos y aplicaciones (Ochekpe et al. 2009). A un tamaño nanométrico, la materia puede llegar a ofrecer propiedades completamente únicas gracias al aumento del área de superficie que se consigue. A modo de ejemplo, el oro es capaz de cambiar de color, o incluso su punto de fusión de 200 a 1068 grados centígrados dependiendo del tamaño de la nanopartícula (Ochekpe et al. 2009).

1.1 Historia

Durante miles de años las nanopartículas han sido utilizadas por los seres humanos. Si nos remontamos 4500 años atrás, se encuentran ejemplos como el uso de nanofibras en cerámica o la creación del “azul egipcio”, el pigmento sintético más antiguo que se conoce, mediante la mezcla de cuarzo y cristal de tamaño nanométrico (Jeevanandam et al. 2018).

Desde el punto de vista científico, el gran escalón lo encontramos en 1857, cuando Michael Faraday hace la primera descripción científica de lo que sería una nanopartícula, diferenciando las propiedades ópticas del coloide de oro con respecto a la del metal (Jeevanandam et al. 2018). El concepto de lo que posteriormente se acabaría llamando nanotecnología se introduce por primera vez en 1959, de manos de Richard P Feynman, en una sesión de la *American Physical Society* donde habló de la manipulación de materiales con dimensiones nanométricas (Hulla et al. 2015). Es finalmente en 1974 cuando N. Taniguchi utiliza el término “nanotecnología” por primera vez, en Tokyo, para describir los procesos y mecanismos involucrados en la creación de materiales con tamaño nanométrico (Benelmekki 2015). Desde este momento, los desarrollos en los distintos campos científicos han ido ampliando la idea inicial de manipular materia a escala atómica.

La era dorada de la nanotecnología comienza en la década de los 80 con el descubrimiento del fullereno y la publicación del libro *Engines of Creation: The Coming Era of Nano-technology* de

Eric Drexle, siendo a comienzos del siglo XXI cuando el interés en los diversos campos de la nanociencia experimenta una fuerte subida y se convierte en un tema de prioridad nacional, por ejemplo, en los Estados Unidos (Hulla et al. 2015). En 2001 se aprueba en EEUU la iniciativa NNI (National Nanotechnology Initiative) para impulsar localmente el desarrollo nanotecnológico. Al igual que allí, muchos otros países dedican fondos para el estudio y desarrollo de este campo. Entre estos países encontramos potencias como Japón, que creó en el año 2000 un departamento especial, o los países europeos donde existen numerosos comités de carácter nacional (Jeevanandam et al. 2018).

1.2 Clases de nanomateriales

Como se muestra en la Figura 1, los nanomateriales pueden clasificarse de muchas maneras atendiendo a diferentes características (Buzea et al. 2007):

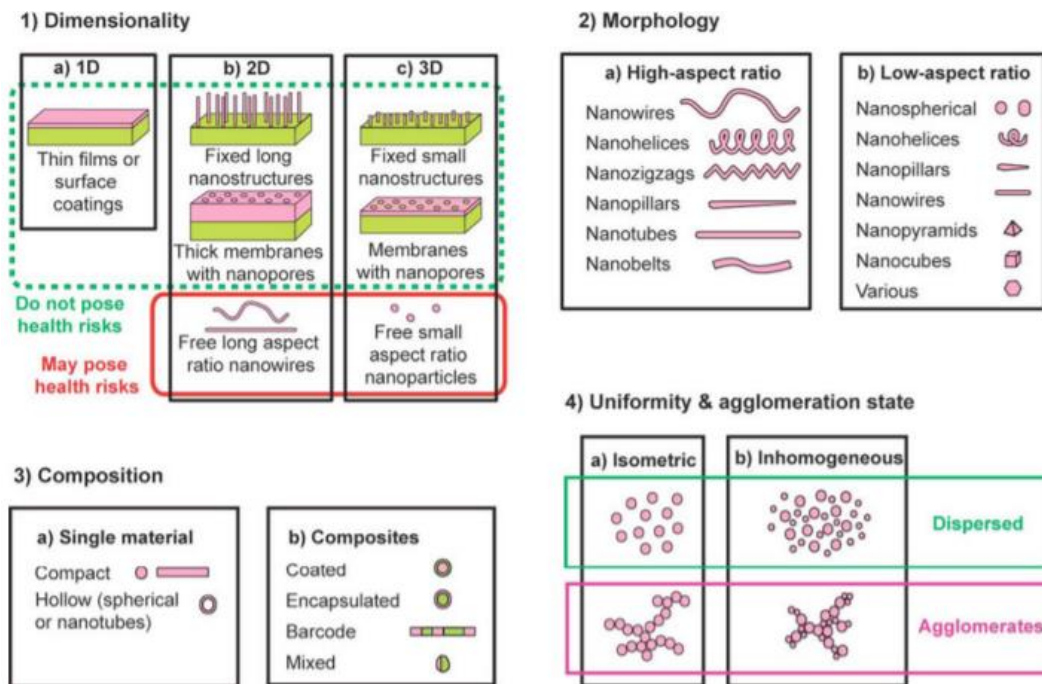


Figura 1 Clasificación de nanomateriales (Buzea et al. 2007)

- **Dimensionalidad.** Debido a la importancia de la forma y el tamaño en la toxicidad de las nanopartículas, a veces es interesante clasificarlas conforme a si se tratan de partículas con una, dos o tres dimensiones.
- **Morfología.** Se pueden clasificar atendiendo a su relación de aspecto (aspecto ratio) que es la proporción entre la altura y el ancho. Como ejemplo, los nanotubos corresponden a una alta relación de aspecto y los polvos finos a una baja relación de aspecto.
- **Composición.** Las nanopartículas pueden estar formadas por un único material o por la unión de varios.

- **Aglomeración.** Dependiendo de la química y de las características de la nanopartícula, estas se pueden encontrar en una forma dispersa o formar aglomeraciones, lo que puede provocar cambios en su comportamiento, que se deben tener en cuenta para una mejor evaluación de su toxicidad.

Otra de las formas en que podrían ser clasificados es atendiendo a su origen, donde encontramos 3 categorías principales.

- Nanomateriales de origen accidental: nanomateriales que aparecen como subproductos de procesos industriales o naturales, como procesos de combustión (Ej. Humo de un cigarro, Incendios).
- Nanomateriales artificiales: diseñados por los seres humanos para tener una serie de propiedades y características deseadas (Ej. Ag en champús). La diferencia principal con respecto a los nanomateriales del primer grupo es que en los artificiales se busca específicamente la aparición de nanopartículas para aprovechar su tamaño y propiedades, mientras que en los de origen accidental aparecen de manera natural y espontánea.
- Nanomateriales naturales: se encuentran en los seres vivos y la naturaleza (Ej. Virus). La línea diferencial entre este grupo y los nanomateriales de origen accidental en algunas ocasiones no está muy definida (Jeevanandam et al. 2018).

1.3 Aplicaciones de las nanopartículas

Tanto el número de investigaciones (en la Web Of Science hubo 1.581 registros en 1999 y 81.303 en 2019) como el uso y aplicaciones que se dan a las nanopartículas han tenido un aumento considerable en las últimas décadas. Por tanto, debido al gran impacto actual y al amplio espectro de aplicaciones que han surgido, sólo se van a resaltar de manera breve aquellas con mayor incidencia sobre la sociedad.

- **Antibacterianas.** Con la amenaza del aumento de resistencias por parte de los microorganismos, el uso de nanopartículas metálicas se plantea como una alternativa que ya ha demostrado ser efectiva en su actividad como agentes antibacterianos (Hajipour et al. 2012). Por ejemplo, el óxido de zinc es capaz de inhibir al *Staphylococcus aureus*, aunque el mecanismo de acción no está completamente claro (Wang et al. 2017).
- **Administración y liberación de fármacos.** El transporte de fármacos al lugar específico donde ejercerán su efecto es una de las grandes promesas de la nanotecnología (Parveen et al. 2012), y en especial su uso para el tratamiento del cáncer. Algunas terapias ya utilizan este tipo de materiales, como es el caso de las nanopartículas de albumina aprobadas contra esta

enfermedad (Shi et al. 2017). Gracias a la alta permeabilidad y efecto de retención, la distribución biológica de las nanopartículas consigue grandes concentraciones de fármaco en los tumores con muy pequeñas concentraciones en el tejido sano, lo que se traduce en un mayor efecto terapéutico y menor toxicidad (Wang et al. 2012). Además, el transporte de varias sustancias por medio de nanomateriales ofrece una posible solución para las terapias múltiples (Sun et al. 2014).

- **Conservación de alimentos.** Las propiedades de algunas nanopartículas sirven para formar una barrera perfecta contra gases, humedad y otros factores que reducen la estabilidad de los alimentos. Pueden también proporcionar características antioxidantes y antibacterianas, muy útiles para evitar los procesos de descomposición (Rhim et al. 2013).
- **Crema solar.** El dióxido de titanio y el dióxido de zinc, a un tamaño nanométrico resultan extremadamente efectivos a la hora de absorber la luz ultravioleta (Klaine et al. 2012) lo que los convierte en un componente muy útil en los productos de protección solar.
- **Detección molecular.** Ha habido resultados muy positivos en el uso de nanopartículas magnéticas para la detección de moléculas específicas dentro del cuerpo, incluyendo la posible identificación de moléculas de patógenos que invaden el organismo (Colombo et al. 2012) y defectos genéticos innatos (De et al. 2008).
- **Diagnóstico.** Las nanopartículas de oro son utilizadas en procesos de análisis biológico, desde la diagnosis de pacientes con posibles problemas de alergia (ImmunoCAP®) hasta algunos test de embarazo (First Response®), donde las propiedades ópticas de las nanopartículas de oro sirven como un indicador altamente visible y estable químicamente (Dreaden et al. 2012). También son ampliamente usadas en la diagnosis de tumores las nanopartículas de gadolinio (Partridge et al. 2015).
- **Equipamiento deportivo.** El uso de nanotubos de carbono permite mejorar la resistencia y flexibilidad del equipamiento, permitiendo un producto más duradero y efectivo (Klaine et al. 2012).
- **Energía renovable.** Algunos estudios han demostrado que tanto el uso de nanofluidos (Mahian et al. 2013) como de nanocristales en dispositivos fotovoltaicos (Klaine et al. 2012) puede incrementar la eficiencia de la recolección de energía solar.
- **Purificación de aguas.** Las nanopartículas de hierro con un pequeño contenido en paladio tienen la capacidad de eliminar cloro orgánico en agua y tierra (Buzea et al. 2007).
- **Otras aplicaciones.** Reconstrucción de huesos (Klaine et al. 2012), reforzamiento de ruedas de coches, transferencia de calor en altavoces (Heiligttag and Niederberger 2013), etc.

1.4 Necesidad de evaluar sus consecuencias medioambientales

El creciente interés por la nanotecnología y el aumento de la cantidad de aplicaciones, así como el de las investigaciones en este campo, deja constancia de que las nanopartículas tienen un futuro prometedor, sin olvidar que ya se encuentran muy presentes en la actualidad.

Este “boom” de la nanotecnología se ha notado también en España, donde han surgido muchos centros de investigación e iniciativas dedicadas a este campo. Entre estos centros encontramos *El Centro Andaluz de Nanomedicina y Biotecnología, BIONAND*, dedicado a la investigación de la nanomedicina para el tratamiento de enfermedades, el *Centro de Tecnología Nanofotónica de Valencia (NTC)* que se centra en estructuras de silicio, o el NanoGune, un importante centro de investigación creado recientemente en el País Vasco, donde se centran en nanomagnetismo, nanoóptica, nanobiotecnología y nanodispositivos (NanoSpain, 2020).

Las propias características y propiedades especiales de las nanopartículas también llevan asociadas un posible riesgo tanto para el medio ambiente como para la salud de los seres vivos, que debe ser considerado para continuar haciendo un uso responsable de ellos. Un ejemplo claro es el caso del óxido de titanio (TiO_2); su pequeño tamaño supone una modificación en la superficie que consigue que sea fotoreactivo, facilitando la oxidación de microorganismos, pero que también puede provocar un daño oxidativo no deseado a otros organismos como los peces (Klaine et al. 2012).

A pesar de que existen investigaciones sobre los posibles riesgos asociados al uso de estos compuestos, nuestra habilidad para estimar las consecuencias a largo plazo es muy pobre y puede que no se estén empleando los esfuerzos necesarios (Klaine et al. 2012). Según el NNI, en 2018, el presupuesto que le otorgó el gobierno estadounidense fue de 1.740,9 millones de dólares de los cuales solo 10,6 millones fueron destinados a la agencia de protección del medio ambiente lo que supone un 0,6% del presupuesto total (Nano, 2020). Por otro lado, la heterogeneidad de estos compuestos presenta una dificultad añadida a la hora de evaluarlos en conjunto. Además, su impacto en el medioambiente debe considerar numerosos parámetros de campos diferentes, requiriendo la ayuda de diversos expertos; físicos que estudien la estructura, ingenieros medioambientales que cuantifiquen la cantidad liberada al entorno y químicos, biólogos y toxicólogos que evalúen los efectos tóxicos. (Klaine et al. 2012).

En conclusión, el auge del uso de nanopartículas y la escasa inversión dedicada a medir sus posibles consecuencias medioambientales hacen necesario poner el foco de atención en este aspecto concreto de la nanotecnología, a sabiendas de que el daño medioambiental puede tener

consecuencias directas en nuestra salud, ya que muchas de estas nanopartículas pueden entrar en nuestro organismo rápidamente (Buzea et al. 2007).

2. Objetivos

Los objetivos del presente Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

1. Definición del ciclo de vida de las nanopartículas y su presencia en el medioambiente.
2. Estudio sobre las transformaciones de las nanopartículas y su impacto medioambiental.
3. Análisis de los mecanismos de toxicidad de las nanopartículas sobre los seres vivos.
4. Comparación de diferentes estudios *in vivo* e *in vitro* sobre su toxicidad en seres vivos.
5. Estudio sobre el impacto positivo que éstas pueden tener en el medioambiente.
6. Análisis sobre los cambios necesarios en la legislación para reducir el posible impacto.

3. Metodología

En el trabajo se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en algunas de las principales bases de datos que ofrece la Biblioteca de la Universidad de Sevilla: Web of Science, Google Scholar, ScienceDirect y Scopus. También se han utilizado páginas web con datos oficiales de presupuestos para la investigación sobre nanopartículas, como nano.gov.

En las bases de datos, se han introducido palabras clave como “nanoparticles”, “environment”, “toxicity”, “nanotechnology”, “nanotoxicology”, “impact” además de otras más específicas dependiendo del apartado del trabajo. A continuación, se han utilizado dos categorías para filtrar los resultados, el año de publicación y las revistas a las que pertenecen los artículos. Para el cuerpo del trabajo se han buscado publicaciones posteriores a 2010, aunque para algunas partes más generales se han utilizado publicaciones de años anteriores. Se han excluido algunos artículos a los que no se podía tener acceso ante la imposibilidad de descargarlos o visualizarlos de manera gratuita.

Por último, destacar el uso de aplicaciones como Kopernio y Mendeley para organizar y estructurar las referencias de manera más sencilla y manejable.

4. Resultados y discusión

Comprender el impacto medioambiental de las nanopartículas requiere de datos como la identificación de la nanopartícula que se estudia, sus propiedades fisicoquímicas, la emisión de éstas al medioambiente y su toxicidad en los seres vivos.

4.1 Emisión de nanopartículas

La toxicidad que pueden generar las nanopartículas está condicionada fundamentalmente por su capacidad para llegar a los distintos compartimentos medioambientales (agua, tierra, aire), por lo que su impacto está directamente relacionado con la cantidad de éstas que es liberada al entorno. De esta forma, los riesgos asociados al uso de nanomateriales se encuentran determinados por todos aquellos procesos que controlen su liberación al medioambiente, el transporte entre zonas u organismos por la cadena alimenticia y las transformaciones que pueden sufrir una vez liberadas.

Evaluar y cuantificar la cantidad de nanomaterial liberado necesita de un estudio exhaustivo de todo su ciclo de vida [Fig 2], desde la producción de los nanomateriales hasta el reciclaje y eliminación, pasando por la incorporación de los mismos en los productos y el uso de éstos (Gottschalk et al. 2013). A pesar del aumento de la cantidad de estudios sobre la emisión de nanopartículas, solo un 20% de las usadas en la industria han sido objeto de estudio, pudiéndose destacar pocos casos relevantes (Nowack 2017).

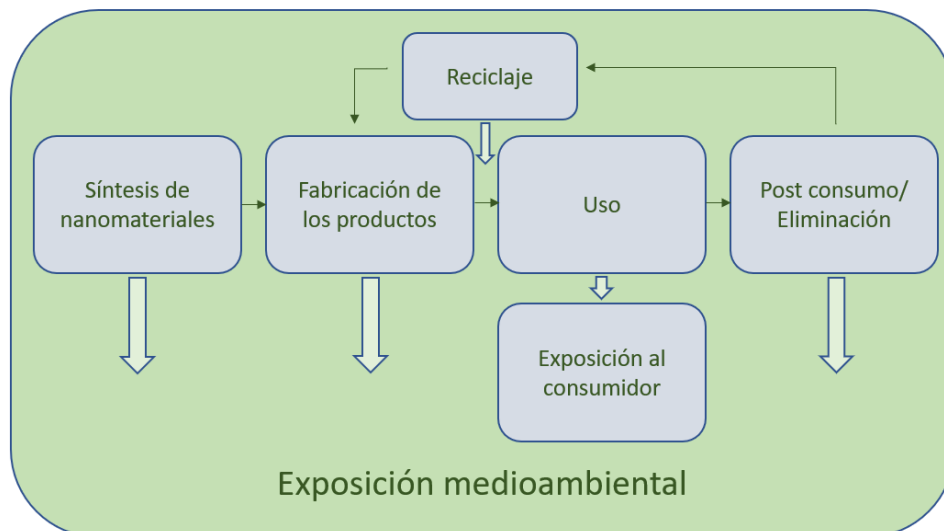


Figura 2 Ciclo de vida de productos que contienen nanopartículas (Nowack et al. 2013)

Aunque durante todo el ciclo de vida pueda darse la emisión de nanopartículas, la mayor cantidad de nanomaterial liberado se encuentra por lo general en la fase del uso del producto, por ejemplo, al lavar tejidos o al usar aerosoles que contienen nanopartículas. Esto dificulta la

evaluación del impacto, al ser la etapa más difícil de controlar (Gottschalk et al. 2013) por no poder instaurar protocolos y estar sujeto a muchas más variables, como un uso inadecuado por parte del consumidor o climas muy diferentes (Mitrano et al. 2015).

4.1.1 Fabricación de productos

Desde las primeras etapas de la producción se pueden producir emisiones de nanomateriales al exterior, en especial cuando los procedimientos y las variables no están perfectamente controlados. Es posible tanto una emisión directa a través de posibles ventanas abiertas cuando se trabaja con polvos, o algún derrame accidental, como emisiones indirectas por un incorrecto tratamiento de los residuos producidos.

Durante la etapa de fabricación de los productos finales, la emisión de nanopartículas aumenta cuando se trata de procesos de modificación estructural de los nanomateriales, como cortes, perforación o procesos que necesiten de gran energía y temperatura para ajustar la forma (Nowack et al. 2013). La exposición de los trabajadores a las nanopartículas durante el manejo y producción de nanomateriales es una posible vía de emisión al medio ambiente pero se desconoce en qué medida es una vía de emisión relevante (Gottschalk and Nowack 2011).

Por lo general, los estudios coinciden en que existe un rango entre el 0 y el 2% de los nanomateriales producidos que alcanzan el medio ambiente en esta etapa inicial, habiendo casos de hasta el 5% del material liberado al aire y el 6% al agua. El mantenimiento adecuado de los materiales e instalaciones, así como unos correctos procedimientos para la fabricación y eliminación de desechos, puede asegurar que la liberación de nanopartículas sea únicamente accidental (Gottschalk and Nowack 2011).

4.1.2 Uso de productos

La emisión de nanopartículas durante el uso de los productos puede darse tanto de forma intencionada como de manera accidental, y mientras que la procedencia y cantidad liberada durante las emisiones intencionadas son conocidas, no es el caso de las emisiones accidentales causadas por el deterioro y alteración de los productos. Dependiendo de qué tipo de producto se trate, la magnitud de la emisión será diferente (Gottschalk and Nowack 2011):

- En fluidos, casi la totalidad de las nanopartículas son liberadas rápidamente con el uso de los productos.
- En sólidos, las nanopartículas insertadas van siendo liberadas parcialmente conforme al uso del producto de manera gradual. Por ejemplo, las nanopartículas que se usan en neumáticos se van liberando con el desgaste y rozamiento.

- En spray, la emisión es total e inmediata.
- En suspensiones, la emisión es total en las primeras horas (cosméticos o cremas solares).
- En pintura o tejidos, se mantiene durante años.

4.1.3 Eliminación y reciclaje

La forma en la que son tratados los desechos afecta a la cantidad y forma en la que las nanopartículas de los productos son liberadas. Dichos productos pueden ser vertidos, incinerados o reciclados.

- **Vertidos.** El vertedero es el lugar donde acaban la mayoría de los nanomateriales tras el uso habitual de los productos (Nowack 2017). Dependiendo de la resistencia de los productos a la degradación y los sistemas de control del vertedero, podrán o no liberar los nanomateriales al exterior (Nowack et al. 2013).
- **Incinerados.** La incineración de los productos produce partículas de ceniza en el aire, de las que las nanopartículas podrían formar una parte importante (Nowack 2017). Sin embargo, la emisión directa al aire en los procesos de incineración es extremadamente pequeña debido a una eficiencia de más del 99.6% de los filtros que poseen las plantas incineradoras (Koivisto et al. 2017).
- **Reciclados.** Durante los procesos de reciclaje puede ocurrir la emisión de nanopartículas (Nowack et al. 2013) dependiendo de la resistencia de los productos. Por ejemplo, con el uso de ácidos, el TiO_2 se mantiene totalmente estable mientras que el ZnO se disuelve por completo y los nanotubos de carbono pueden destruirse (Mitrano et al. 2015).

4.1.4 Transformación

En los últimos años se han publicado varios estudios sobre los procesos de transformación de los nanomateriales, destacando la idea de que mientras una cuantificación de las nanopartículas liberadas puede ser representativa de la etapa de manufacturación, al medioambiente llegarán casi exclusivamente nanopartículas modificadas. Por ello, se hace necesario el estudio de dichas transformaciones para tener una visión real de lo que es emitido al medioambiente (Mitrano et al. 2015). Estas transformaciones afectan a la toxicidad e impacto que pueden tener las nanopartículas liberadas al medioambiente, como por ejemplo, la disolución de partículas de plata (Ag^0 a Ag^+), que es la responsable del carácter antimicrobiano de las mismas (Maurer-Jones et al. 2013). Dichas transformaciones pueden darse en todas las etapas del ciclo de vida, empezando por los procesos de producción y almacenaje de los productos. Por ejemplo, polvos

de ZnO no recubiertos pueden doblar su tamaño tras cuatro años expuestos al aire (Mitrano et al. 2015).

Las transformaciones que sufren las nanopartículas pueden ser de varios tipos diferentes, dando lugar a nanopartículas que difieren de las originales en parámetros físicos o químicos (Nowack et al. 2012):

A. Transformación fotoquímica. Dependiendo de la longitud de onda incidente, la capacidad de penetración sobre el producto y la fotosensibilidad de los nanomateriales, la excitación producida en las nanopartículas y su transformación puede ser mayor o menor. Ejemplo: La interacción de nanopartículas de TiO₂ con la luz solar produce un aumento de la toxicidad, provocando la aparición de especies reactivas de oxígeno en organismos vivos (Abbas et al. 2020).

B. Oxidación y reducción. Cuando la reacción sea termodinámicamente favorable pueden darse estos procesos, por lo que son dependientes de las condiciones que rodean al nanomaterial (pH, presencia de agentes oxidantes y/o reductores, reactivos o estabilizadores). Ejemplo: La oxidación de Ag, como consecuencia del lavado de tejidos que incluyen nanopartículas de este material, aumenta la toxicidad de las mismas, además de reducir su efectividad en el producto (Mitrano et al. 2015).

C. Disolución y precipitación. Puede ocurrir la disolución de iones o moléculas solubles en agua, pero asimismo puede producirse una posterior precipitación de un nuevo sólido que, además de nanopartículas, contenga otros ligandos presentes de forma natural en el agua. Ejemplo: La disolución de nanopartículas metálicas como Cu o Zn aumenta su biodisponibilidad y por lo tanto su toxicidad (Abbas et al. 2020).

D. Adsorción y desorción. La adsorción a sólidos puede ocurrir mediante fuerzas de Van der Waals, interacciones electrostáticas o uniones químicas, mientras que cambios en el equilibrio provocan la desorción. Ejemplo: Nanopartículas de óxido de grafeno (GO) pueden adsorber antibióticos como levofloxacin, aumentando su movilidad y transporte, lo que aumenta su riesgo de toxicidad (Abbas et al. 2020).

E. Combustión. Las altas temperaturas de procesos como la incineración dan lugar a reacciones de combustión.

F. Biotransformación. Incluye todos los procesos anteriores (excepto la combustión) cuando son mediados por agentes biológicos. Ejemplo: La mieloperoxidasa en humanos degrada las nanopartículas de GO, reduciendo su citotoxicidad (Abbas et al. 2020).

G. Abrasión.

Nowack *et al.* (2012) realizan un estudio que ejemplifica todos los procesos de transformación que pueden darse en el ciclo de vida de un producto que contenga nanomateriales, en este caso, Ag en calcetines. Las nanopartículas de plata se usan en numerosos productos con el fin de disminuir olores y la proliferación de agentes infecciosos. Varios estudios han demostrado que las nanopartículas de plata de estos productos pueden ser liberadas en cantidades importantes con el lavado, por lo que serán transportadas con el agua utilizada. Si el tratamiento del agua es incorrecto, estas nanopartículas pueden acabar en el mar donde, dependiendo de sus concentraciones, presentan un riesgo para la salud de los organismos acuáticos. En estos procesos de lavado tienen lugar, asimismo, numerosas transformaciones de las nanopartículas debido al uso de detergentes, agitación y cambios de temperatura.

Como se puede ver en la Figura 3, los principales procesos que afectan a las nanopartículas de plata son los que tienen lugar durante el lavado de los tejidos: la oxidación (B), disolución y precipitación (C), adsorción y desorción (D) y abrasión (G). En el tratamiento de aguas también son posibles procesos de transformación fotoquímica (A) y transformación biológica (F). Finalmente, durante la incineración de los desechos, se puede producir la liberación de nanopartículas transformadas por combustión (E). Una vez liberados y transformados, la toxicidad de estos nuevos compuestos parece estar relacionada con parámetros fisicoquímicos, además de la concentración y los elementos del ambiente, como el pH o la presencia de ligandos (Nowack *et al.* 2012).

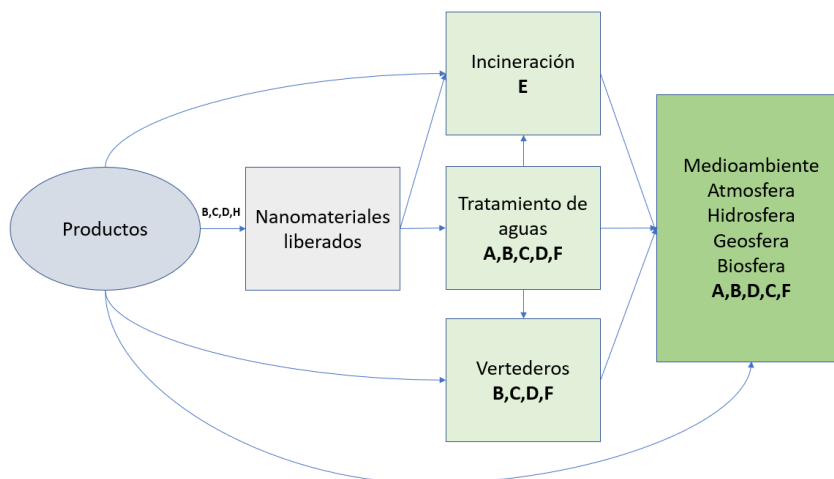


Figura 3 Ciclo de vida de nanopartículas de Ag en calcetines y sus transformaciones en las distintas etapas (Nowack *et al.* 2012).

Con el fin de conseguir una imagen más realista de la forma en la que las nanopartículas son depositadas en el medioambiente, es necesario llevar a cabo estudios adicionales sobre la transformación que sufren los nanomateriales durante su ciclo de vida, así como los posibles

aumentos en la toxicidad que puedan llegar a causar. De esta forma, se conseguirá tener más claro las posibles consecuencias que la nanotecnología puede tener en los seres vivos y el medioambiente (Mitrano et al. 2015).

4.1.5 Modelos de evaluación

Para evaluar la emisión de nanopartículas al medioambiente se han utilizado diferentes modelos y aproximaciones cuyas metodologías varían sustancialmente tanto en la conceptualización como en la obtención de datos; desde modelos más generales hasta modelos que se utilizan para escenarios específicos de un nanomaterial (Gottschalk and Nowack 2011). Los modelos más utilizados para la evaluación de forma general son los *Material Flow analysis* (MFA), que predicen las emisiones de los productos a los compartimentos técnicos (vertederos, plantas de reciclaje, plantas de tratamiento de aguas, etc) y de ahí al medioambiente, y los *Environmental fate models* (EFM) que describen el transporte y distribución a través de los distintos compartimentos medioambientales (agua, tierra o aire). En otras palabras, mientras que los MFA se encarga de las emisiones que se producen a lo largo del ciclo de vida del producto y del destino final de dichas emisiones, los modelos EFM describen cómo las nanopartículas, una vez emitidas, son transportadas, transformadas y degradadas entre los distintos compartimentos medioambientales (Nowack 2017).

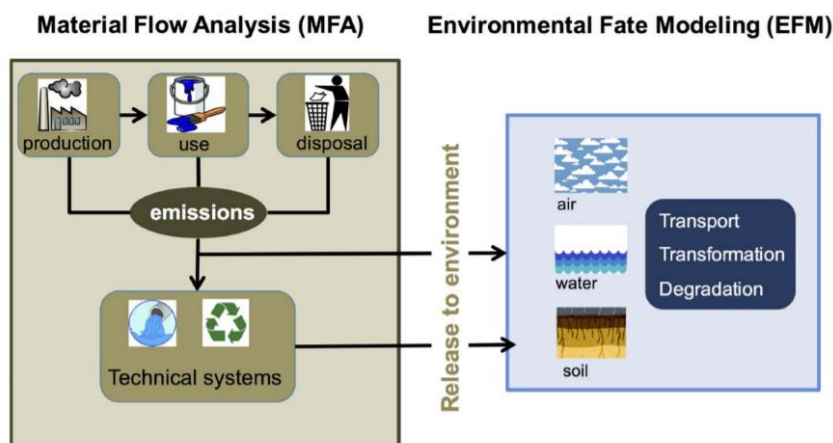


Figura 4 Relación entre MFA y EFM (Nowack 2017)

La aplicación de estos modelos está determinada por los compartimentos específicos estudiados para cada caso, así como la manera de obtener los datos. Estos datos pueden ser inciertos en muchos casos, por lo que los modelos deben utilizar métodos probabilísticos para tener una mayor posibilidad de representar la realidad (Nowack 2017). A pesar de que los primeros modelos utilizados para el estudio de la emisión de nanopartículas en el medioambiente fueron los modelos MFA, por sí solos no son los más apropiados para poder evaluar las concentraciones

que son liberadas al medioambiente. Los modelos MFA tratan generalmente con supuestos simplificados en los que parámetros como tamaño, forma o cambios de fase no se tienen en cuenta, por lo que los modelos EFM son más adecuados.

Los diferentes modelos EFM se pueden categorizar atendiendo a si se tratan de modelos constantes o variables en el tiempo o, bien si las transformaciones de las nanopartículas son dependientes de las propiedades de éstas, de las condiciones medioambientales o ambas. La forma en la que se plantea el modelo puede cambiar los resultados drásticamente (Dale et al. 2015). Algunos de los modelos más destacables son el SB4N y el RedNano, que incluyen la evaluación de los procesos de transformación por disolución, y especialmente, el modelo stream-flow, que incluye las posibles transformaciones químicas de las nanopartículas de Ag y ZnO específicamente (Nowack 2017).

A pesar del avance en el estudio y el descenso de las limitaciones, la capacidad predictiva de estos modelos todavía es limitada por lo que cualquier resultado debe ser tratado como un supuesto. Si el estudio de nanopartículas sigue en aumento y se consigue más información respecto a su ciclo de vida y los procesos que sufren en el medioambiente, en un futuro sí podrían usarse estos modelos como una buena base para la toma de decisiones con el fin de reducir las emisiones (Dale et al. 2015).

4.2 Impacto medioambiental

El impacto que tienen las nanopartículas una vez alcanzan el medioambiente está relacionado con la capacidad para acumularse en los organismos y producirles daños. De forma natural, los organismos están expuestos a nanomateriales, pero esto no significa que estos sean inocuos, pudiendo tener un efecto tóxico en algunas circunstancias. Asimismo, si bien las nanopartículas de origen natural se unen normalmente para formar partículas de mayor tamaño, las de origen humano tienden a persistir por el uso de surfactantes y estabilizadores. Se hace necesario, de esta manera, realizar una evaluación de cómo el uso de estos materiales puede afectar al medioambiente y a los organismos que lo habitan (Handy et al. 2008).

4.2.1 Absorción y distribución

La absorción de nanopartículas en microorganismos se produce a través de la superficie celular, mientras que en seres vivos de mayor complejidad se produce normalmente a través del sistema respiratorio, el sistema gastrointestinal o la piel. Las características de las nanopartículas determinarán la principal vía de entrada. Por ejemplo, se ha observado que los nanotubos de carbono con forma cilíndrica pueden penetrar por vía respiratoria y ocasionar toxicidad, mientras que otras nanopartículas también de carbono, como los fullerenos, no provocan toxicidad aparentemente (Garner and Keller 2014).

La superficie celular de los procariontes les confiere cierta protección ante muchos tipos de nanopartículas, dado que no tienen mecanismos para la transferencia a través de la pared celular. Este no es el caso para las células eucariotas que, mediante endocitosis o fagocitosis, son capaces de absorber gran cantidad de nanopartículas del ambiente (Taghavi et al. 2013). Wang et al. (2019) describieron los distintos parámetros que determinan la absorción de las nanopartículas en células de algas, destacando especialmente la importancia del tamaño de la nanopartícula para poder entrar por los poros de la pared celular (5-20 nm), los componentes de ésta que pueden ayudar en la absorción (glicoproteínas y polisacáridos) y los cambios en la membrana dependientes de la fase celular. Por otro lado, en su investigación, se explica no sólo la importancia de las características de la célula o las nanopartículas, sino también del entorno, por ejemplo, los cambios de pH.

Una vez en la célula, el daño que se produce en los distintos compartimentos celulares [Fig 5] dependerá del tipo de nanopartícula, por ejemplo, los nanotubos de carbono suelen producir toxicidad en la mitocondria y las nanopartículas de plata pueden unirse a la membrana disminuyendo su permeabilidad y cambiando la morfología. Los lisosomas suelen ser los orgánulos donde acaban la mayor parte de las nanopartículas para ser excretadas, provocando toxicidad en muchos casos. En el núcleo, el daño se produce cuando las nanopartículas difunden a través de los poros de la membrana nuclear y en el aparato de Golgi pueden producirse cambios en la síntesis normal de las proteínas (Elsaesser and Howard 2012). La mayor parte de los estudios sobre los mecanismos de toxicidad se centran principalmente en la aparición de especies reactivas de oxígeno.

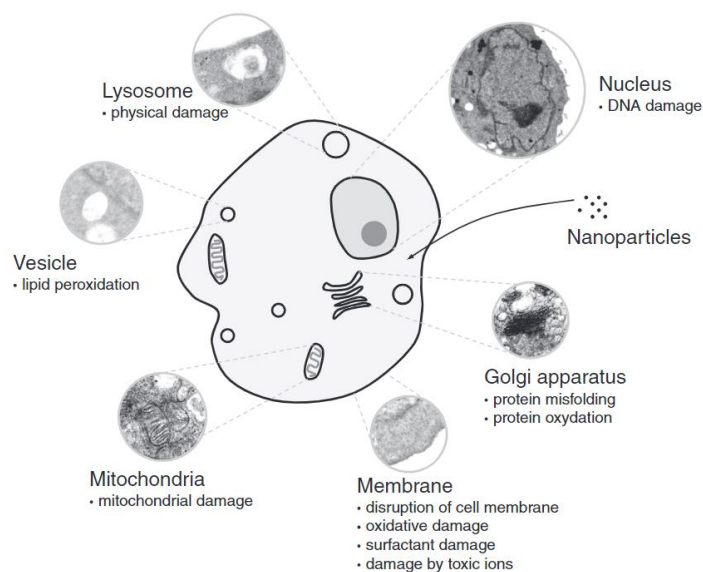


Figura 5 Objetivos intracelulares y mecanismos tóxicos (Elsaesser and Howard 2012)

4.2.2 Mecanismo de toxicidad: Estrés oxidativo

La formación de especies reactivas de oxígeno (ROS), y el consecuente estrés oxidativo, es el mecanismo principal de toxicidad de las nanopartículas, incluso cuando las dosis de exposición son bajas. Las ROS pueden formarse en orgánulos oxidativos como las mitocondrias o en el ambiente ácido de los lisosomas, donde las nanopartículas interaccionan fácilmente gracias a su gran superficie y reactividad. Los ambientes que contienen aniones superóxidos (O_2^-), radicales hidroxilo ($OH\cdot$) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2) producen ROS que reaccionan con la célula y sus compartimentos, alterando el equilibrio y provocando daño de distintas maneras [Fig 6], dependiendo de la cantidad de ROS presentes y la respuesta celular al estrés provocado (Chang et al. 2012). La producción de ROS provocada por las nanopartículas también puede verse inducida por la interacción con células del sistema inmunitario, como macrófagos alveolares o células fagocíticas, que pueden producirlas mediante el sistema enzimático NADPH oxidasa (Manke et al. 2013).

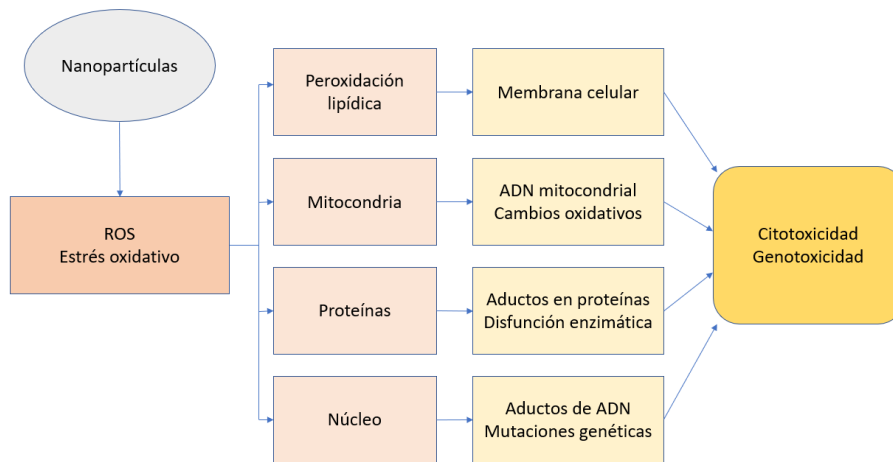


Figura 6 Toxicidad inducida por la formación de ROS (Fu et al. 2014)

El exceso de ROS produce cambios en proteínas, lípidos y ácidos nucleicos que pueden derivar en la muerte celular. Así, algunos estudios con nanopartículas de sílice han demostrado que la producción de ROS, generadas por dichas nanopartículas, inducen citotoxicidad por peroxidación lipídica en la membrana celular (Fu et al. 2014). Igualmente, el aumento de ROS puede provocar modificaciones en el ADN, dando lugar a ruptura de cadenas, aductos de ADN, y formación de puentes entre cadenas que, cuando no se reparan, producen lesiones y mutaciones (Guo and Chen 2015). De esta manera, el daño genético es una de las vías principales por las que el estrés oxidativo puede ser mortal, dándose, por ejemplo, un incremento de la expresión de genes que regulan enzimas apoptóticas (Chang et al. 2012). Esta relación entre el estrés oxidativo producido por las nanopartículas y la genotoxicidad consecuente ha sido objeto de varios estudios, donde las investigaciones con nanomateriales de plata, demostraron que el estrés oxidativo inducía a un aumento de las mutaciones en el ADN (Guo and Chen 2015). La apoptosis también puede producirse por la interacción de las ROS con los fosfolípidos de la membrana mitocondrial, que puede dar lugar a su despolarización, activando así la vía intrínseca de la apoptosis (Manke et al. 2013).

4.2.3 Estudios en bacterias

Las bacterias forman parte de la base de la cadena alimenticia además de tener funciones esenciales en los distintos ecosistemas. Su importancia y fácil manejo hacen de ellas uno de los focos principales en los estudios sobre la toxicidad medioambiental de las nanopartículas (Maurer-Jones et al. 2013). La mayoría de estudios sobre toxicidad en bacterias se hacen con respecto al crecimiento de comunidades bacterianas en diferentes entornos (A-D), aunque

también se llevan a cabo estudios más exhaustivos sobre los mecanismos de toxicidad utilizando especies bacterianas concretas (E-G).

A. Nanopartículas de TiO₂ y ZnO en bacterias de tierra

Ge *et al.* (2012) evaluaron la acción, a diferentes dosis, de nanopartículas de TiO₂ (0, 0.5, 1.0 y 2.0 mg/g de tierra) y de ZnO (0.05, 0.1 y 0.5 mg/g de tierra) en muestras incubadas de tierra, usando pirosecuenciación. El efecto producido en las bacterias demostró ser dosis-dependiente, provocando una reducción en varias comunidades bacterianas como *Rhizobiales* o *Methylobacteriaceae*, aunque también provocando un aumento en otras, por ejemplo, *Streptomyces*, posiblemente como consecuencia de una reducción en la competición por los nutrientes y el espacio. Estos autores plantean que el mecanismo por el que se produce toxicidad puede ser directo, a través del daño celular, o indirecto, por los cambios en las propiedades físicas del suelo y los nutrientes.

B. Nanopartículas de Ag en bacterias nitrificantes

Schlich *et al.* (2015) llevaron a cabo un estudio realizado en 5 tipos de suelos a concentraciones variantes de nanopartículas de Ag (0.56, 1.67, 5.0 y 15.0 mg/mL). Los resultados muestran que la toxicidad de las nanopartículas estudiadas es dependiente de los parámetros del suelo, provocando un efecto tóxico mayor en los suelos con más acidez y en los suelos con bajo contenido en arcillas y alto en arena, aunque no encontraron un impacto importante en la cantidad de materia orgánica de los suelos.

C. Nanopartículas de GO en microorganismos acuáticos

Usando un pequeño ecosistema controlado, Evariste *et al.* (2020) midieron las respuestas de varios organismos acuáticos a concentraciones de 0.05 y 0.1 mg/L de nanopartículas de GO. Se observó que el efecto tóxico de estas nanopartículas era mayor en las biopelículas que en las bacterias aisladas ya que las comunidades contribuían a la biodisponibilidad de GO. Así, por ejemplo, el filo *Planctomycetes* aumentó su crecimiento, por lo que demostró ser tolerante a estos nanosistemas. Por otro lado, estos autores observaron que una mayor contaminación provocaba una mayor diversidad en las biopelículas debido a las diferentes respuestas de los distintos microorganismos a la toxicidad.

D. Nanopartículas metálicas en bacterias de tierra

Frenk *et al.* (2013) evaluaron la toxicidad de nanopartículas de CuO y Fe₃O₄ en dos tipos de tierra arenosa, a concentraciones de 0.1% y 1% y diferentes tamaños de nanosistemas. Los resultados

en ambos tipos de tierra fueron notablemente distintos, aunque en ambos el efecto tóxico de CuO fue mayor que el de Fe₃O₄. Se produjo una reducción importante de la actividad hidrolítica y el potencial oxidativo de las bacterias y algunos grupos bacterianos, como *Rhizobiales* y *Sphingobacteriaceae*, disminuyeron su población. Por otro lado, se observó que la materia orgánica de la tierra interactuaba con las nanopartículas provocando transformaciones que en algunos casos reducía la toxicidad.

E. Nanopartículas de silicio y poliestireno-polietilenimina (PS-PEI) en *Vibrio fischeri*

Casado *et al.* (2013) demostraron que estas bacterias no sufrieron toxicidad relevante ni en las muestras con silicio, cuyas nanopartículas son conocidas por su baja toxicidad, ni en las muestras con nanopartículas de PS-PEI, que sí había mostrado toxicidad en otros organismos.

F. Nanopartículas de Au en *Vibrio fischeri*

Lopes *et al.* (2012) realizaron un estudio sobre la toxicidad de las nanopartículas de oro en esta bacteria tras una exposición de 30 minutos a concentraciones de hasta 1.67 mg/L. Los resultados mostraron que la inhibición era dependiente del tiempo, con unos valores de EC₅₀ (concentración efectiva a la que se observa un 50% de actividad inhibitoria) de 0.561, 0.32 y 0.22 mg/L tras una exposición de 5, 15 y 30 minutos respectivamente, concluyendo que debería encontrarse dentro de la categoría de “extremadamente tóxico” de acuerdo con la clasificación de la Unión Europea.

G. Nanopartículas de ZnO en *Deinococcus radiodurans*

Singh *et al.* (2020) expusieron esta bacteria a concentraciones de entre 1 y 80 µg/ml de nanopartículas de ZnO, tras lo cual se realizaron estudios para evaluar la genotoxicidad y citotoxicidad. La exposición a las nanopartículas provocó daño en la membrana, alteraciones morfológicas, daño genético por un aumento de radicales libres y alteración de las vías para obtener energía. Curiosamente, también se registró la aparición de genes únicos para la resistencia, por lo que se sugiere que, si bien a altas concentraciones de ZnO se produce toxicidad, las dosis bajas podrían ser toleradas.

Viendo los estudios presentados se hace notable la dificultad para llegar a una conclusión general sobre el efecto en los microorganismos ya que la toxicidad inherente de las nanopartículas varía notablemente entre unas y otras, además de variar entre los diferentes organismos y las condiciones experimentales utilizadas.

4.2.4 Estudios en plantas y algas

Las plantas (E-G) y algas (A-D) son organismos muy importantes a la hora de valorar el impacto medioambiental, debido a su interacción con todos los compartimentos medioambientales que pueden contener nanopartículas: aire, tierra y agua. Además, al formar parte vital de la cadena alimenticia, colaboran en el transporte de nanopartículas a animales y humanos. En plantas, algunas de las vías de absorción se dan a través de la superficie de las hojas y las flores, las raíces y las zonas dañadas de la planta. La mayoría de los estudios sobre toxicidad en plantas se centran en especies de consumo humano, como el maíz, trigo o soja, y encontramos parámetros exclusivos como el ritmo de germinación de las semillas, el crecimiento de las raíces o la fijación de nitrógeno (Maurer-Jones et al. 2013).

A. Nanopartículas de TiO₂ en *Nitzschia closterium*

En el estudio realizado por Xia *et al.* (2015), 3 tamaños diferentes de nanopartículas de TiO₂ (21, 60 y 400 nm) se expusieron durante 96 h a muestras de *Nitzschia closterium*. Se obtuvieron valores crecientes de EC₅₀, evidenciando de esta forma que a mayor tamaño de nanopartícula, menor toxicidad inherente.

B. Nanotubos de carbono en *Nitzschia palea*

Verneuil *et al.* (2015) evaluaron la toxicidad de dos tipos de nanotubos de carbono, uno de doble pared (DWCNTs) y uno de pared múltiple (MWCNTs), que provocaron inhibición del crecimiento en la especie *Nitzschia palea*. Los resultados mostraron la importancia de la materia orgánica presente en el medio para la dispersión de nanopartículas y el aumento de su toxicidad al incrementar la biodisponibilidad de éstas.

C. Nanopartículas de ZnO en diatomeas

Se evaluó el crecimiento de varias diatomeas tras la exposición durante 72 horas a cuatro tipos de nanopartículas de ZnO de diferentes tamaños y formas, a concentraciones de 10, 20, 40 y 80 mg/L (Matranga and Corsi 2012). En dos de las tres diatomeas estudiadas (*T. pseudonana* y *C. gracilis*) el crecimiento se detuvo, mientras que en la tercera (*P. tricornutum*) el ritmo bajó de manera proporcional al aumento de concentración.

D. Nanopartículas de Ag en *Ulva lactuca*

Los experimentos llevados a cabo por Turner *et al.* (2012) demostraron que, tras una exposición de 48 horas a nanopartículas de Ag, sólo las concentraciones superiores a 55 mg/L redujeron el rendimiento fotosintético. Por otro lado, las nanopartículas de AgNO₃ presentaron efectos

negativos a concentraciones mucho más bajas de 2.5 mg/L, indicando que la principal vía de toxicidad de las nanopartículas que contienen plata se da cuando la plata se encuentra en disolución.

E. Nanopartículas de Ag en *Arabidopsis thaliana*

Las nanopartículas de plata mostraron toxicidad en el crecimiento de las raíces de la planta *Arabidopsis thaliana* (Yang et al. 2017), aunque no afectaron a la germinación de las semillas debido a la poca absorción de Ag⁺ por parte de las mismas. La toxicidad podría explicarse por la absorción de nanopartículas a través de la superficie de las raíces, que acaba afectando a la membrana tilacoide, reduciendo el contenido en cloroplastos e inhibiendo así el crecimiento.

F. Nanotubos de carbono en suspensiones celulares de *Oryza sativa*

Un estudio (Rico et al. 2011) reveló que los nanotubos de carbono (MWCNTs) reducían la densidad celular de manera dependiente a la dosis. Las concentraciones bajas provocaban apoptosis en las células, mientras que concentraciones más altas provocaban la liberación del contenido citoplasmático y la ruptura de la membrana. Las suspensiones celulares mostraron cierta adaptación, provocando agregados de células junto a las nanopartículas, que precipitaban, protegiendo así al resto de células, las cuales podían sobrevivir.

G. Nanopartículas de Ag y TiO₂ en *Allium cepa*

Este estudio de Ghosh *et al.* (2010), enfocado al posible daño genotóxico, descubrió toxicidad tras la exposición a nanopartículas TiO₂ a diferentes dosis. El TiO₂ demostró un mayor impacto a menores concentraciones debido a la precipitación de nanopartículas. El daño produjo pliegues en el ADN, aberraciones cromosómicas y generación de especies reactivas de oxígeno. Por su parte, en un estudio con nanopartículas de plata (Kumari et al. 2009), se produjeron también aberraciones cromosómicas, dificultad para realizar la metafase, como consecuencia de la interacción con la tubulina, y ruptura de la pared celular.

4.2.5 Estudios en animales

La gran mayoría de los estudios en animales se realizan *in vitro* ya que los estudios *in vivo* con modelos animales suelen necesitar una monitorización de meses o incluso años, además de presentar problemas éticos por los grandes números de animales que se sacrifican. Los estudios de toxicidad en animales suelen evaluar cambios en los parámetros sanguíneos, la expresión genética o los diferentes órganos (Arami et al. 2015).

A. Nanopartículas de Cu, Ag y Au en lombrices

Unrine *et al.* (2010) midieron el efecto tóxico de nanopartículas de Cu, Ag y Au en lombrices con respecto a parámetros como el crecimiento, mortalidad, reproducción y expresión genética. Los estudios con nanopartículas de Cu de diferentes tamaños mostraron que estas se oxidaban en el suelo, siendo así absorbidas por las lombrices, pero sin provocar un impacto importante en concentraciones menores de 65 mg/kg de tierra. En las nanopartículas de plata, los resultados varían de manera significativa dependiendo del tipo de tierra usada. En tierra arenosa natural hubo mayor biodisponibilidad y tanto el crecimiento como la reproducción de las lombrices se vio disminuida con una concentración de los nanosistemas de 7.4 mg/kg. Sin embargo, en muestras de tierras “artificiales”, solo se vio afectada la reproducción a concentraciones superiores a 94 mg/kg. Con respecto a las nanopartículas de oro, estas se acumulaban en el estómago cuando presentaban un tamaño de 22 y 55 nm y, en las dosis más altas (50 mg Au/kg de tierra), se apreciaban efectos sobre la reproducción en exposiciones de varias semanas.

B. Nanotubos de carbono en animales acuáticos

En especies de *Daphnia magna*, se observó impedimento para nadar al ser expuestos a fullerenos, y toxicidad en el intestino cuando se expusieron a nanotubos de carbono. La exposición de peces a nanotubos de carbono produjo pérdida de funcionalidad de las branquias, reduciendo el oxígeno absorbido y provocando estrés oxidativo en los tejidos y vasos sanguíneos (Petersen *et al.* 2011). Por otro lado, en el experimento de Fraser *et al.* (2011), los peces expuestos a altas concentraciones de nanopartículas por métodos dietéticos (500 mg/kg comida) no mostraron daño en los tejidos, indicando que los efectos tóxicos de los nanotubos de carbono aparecen por la interacción con las superficies del organismo.

C. Nanopartículas poliméricas en animales acuáticos

En condiciones *in vitro*, Canesi *et al.* (2015) investigaron el efecto de las nanopartículas de poliestireno (50 nm), a concentraciones de entre 1 y 50 µg/mL, sobre hemocitos del mejillón mediterráneo *Mytilus galloprovincialis*. La exposición provocó la aparición de especies reactivas de oxígeno rápidamente dando lugar a la apoptosis de las células tras una hora de exposición. El mismo tipo de nanopartículas, a concentraciones de entre 0.1 y 25 µg/mL, provocaron toxicidad en gametos y embriones a especies de *Crassostrea giga*. Otros experimentos realizados sobre peces cebra (*Danio rerio*), expuestos a concentraciones de entre 0.025 y 0.2 µg/mL de nanopartículas de poliestireno (70 nm) durante 7 días, provocaron inflamación y acumulación de grasas en el hígado (Lehner *et al.* 2019).

D. Nanotubos de carbono en anfibios

Usando *Xenopus laevis* como modelo, se ha evaluado la genotoxicidad de nanotubos de carbono (Mottier et al. 2017). Los resultados mostraron que, aunque se produjo estrés oxidativo y daño en el ADN tras un periodo corto de exposición, a los 12 días no se observó daños permanentes o irreparables. Sin embargo, a partir de concentraciones de 10 mg/L sí se produjo una importante inhibición del crecimiento.

E. Nanopartículas de ZnO en crustáceos

Usando concentraciones de 4 y 40 mg/L de nanopartículas de ZnO (26 nm), Wong et al. (2010) midieron su impacto, tras 96 horas de exposición, en larvas de la copépoda *Tigriopus japonicus* y la anfípoda *Elasmopus rapax*. La toxicidad en las larvas de copépoda resultó ser mayor, con una CL₅₀ de 0.37 mg/L frente a 1.19 mg/L en las anfípodas. No es un resultado sorprendente ya que la mayoría de los organismos marinos se ven más afectados por las nanopartículas en las primeras etapas del crecimiento (Baker et al. 2014). Por otro lado, aunque las nanopartículas de ZnO provocaron toxicidad por sí solas, se demostró que la mayor parte de su efecto era producido por la liberación de Zn²⁺, lo que explica las diferencias notables en la toxicidad ante cambios en el pH.

F. Nanopartículas de Ag y CuO en peces diádromos (*Oncorhynchus mykiss*)

Debido a los cambios fisiológicos a los que se ven expuestos los peces migratorios en el cambio de agua salada a dulce, son uno de los grupos más vulnerables ante la toxicidad de las nanopartículas, que pueden interferir en su aparato digestivo y respiratorio. Para determinar la toxicidad de nanopartículas de Ag y CuO en este tipo de peces, Salari Joo et al. (2013) sometieron a este tipo de nanomateriales a la especie *Oncorhynchus mykiss*. Los resultados demostraron que la exposición a nanopartículas de CuO provocó una mortalidad del 10% tras 10 días a concentraciones de 20 mg/L, lo que supone sólo cuatro veces el límite regulado de 4.8 mg/L. Los estudios con nanopartículas de Ag (17 nm), a diferentes concentraciones salinas durante 14 días, mostraron una mayor absorción de éstas con el incremento de la salinidad, acumulándose principalmente en el hígado, branquias y riñones, donde se produjeron especies reactivas de oxígeno. A dosis altas de 100 mg/L hubo una mortalidad total tras 4 horas.

G. Nanopartículas de Fe₃O₄ en ratones

Arami et al. (2015) llevaron a cabo un estudio sobre la potencial toxicidad de nanopartículas de Fe₃O₄ superparamagnéticas (IONPs) en ratones. Tras la exposición a estas nanopartículas recubiertas con dextrano, se hizo un análisis por resonancia de los cambios fisiológicos en los

ratones. Las nanopartículas afectaron a las vías metabólicas de los lípidos, glucosa y aminoácidos, provocando alteraciones en las funciones renales, hepáticas y cardíacas. Así, por ejemplo, hubo un aumento de las grasas saturadas y la glucosa plasmática, mientras que las grasas insaturadas y los triacilglicéridos disminuyeron. La administración de bajas dosis de IONPs solo provocó efectos menores como náuseas, vómitos o flatulencia. Otros estudios (Di Bona *et al.* 2014) mostraron la facilidad con la que las nanopartículas podían cruzar la placenta, aumentando el riesgo de muerte del feto por acumulación de IONPs en el hígado.

4.3 Nanotecnología verde

La nanotecnología verde es el conjunto de técnicas respetuosas con el medio ambiente usadas para la síntesis de nanopartículas. En la producción tradicional de estos nanosistemas se emplean procesos que requieren de agentes tóxicos, como el borohidruro de sodio, además de condiciones de gran presión y altas temperaturas, que requieren cantidades de energía elevadas. La *síntesis verde* se presenta como una alternativa a los métodos clásicos, usando especies y compuestos naturales en lugar de agentes químicos (Pandey 2018). Entre las nuevas rutas de producción planteadas, hay especial interés en el uso de organismos, como bacterias u hongos, y de extractos vegetales.

4.3.1 Microorganismos

Algunos estudios han propuesto como una vía ambientalmente respetuosa y económicamente viable, el uso de microorganismos para la producción y ensamblaje de nanopartículas y nanoestructuras. Los microorganismos secretan enzimas extracelulares con potencial para la síntesis de nanopartículas relativamente puras y, junto a su baja toxicidad y alta biodegradabilidad, se posicionan como una posible alternativa a la síntesis tradicional (Sifontes 2015). Entre los microorganismos con posible uso para la biosíntesis de nanopartículas, se encuentran aquellas que excretan biomoléculas con grupos funcionales con afinidad hacia los metales, como las bacterias, hongos y levaduras. Los microorganismos tienen algunas ventajas con respecto a otros métodos biológicos, por ejemplo, la facilidad para manejarlos, la alta capacidad de crecimiento, el bajo coste y la poca toxicidad ambiental. Algunas de sus desventajas son la posibilidad de contaminación del cultivo, la necesidad de procedimientos largos y el menor control sobre el tamaño de las nanopartículas que se producen (Ahmad *et al.* 2019). Los hongos son algunos de los organismos más usados y, a diferencia de las bacterias, pueden producir grandes cantidades de nanopartículas gracias a la secreción de mayor cantidad de proteínas (Pandey 2018).

Algunas especies de *Actinobacter sp.* son capaces de sintetizar nanopartículas de óxido de hierro (FeO) en condiciones aeróbicas. Esta síntesis se realiza gracias a una enzima extracelular que reduce Fe^{3+} en Fe^{2+} . Alterando los precursores, también se ha estudiado su capacidad para sintetizar Fe_2O_3 y Fe_3S_4 . Usando el hongo *Fusarium oxysporum*, se han preparado, a temperatura ambiente, nanopartículas magnéticas de diferentes tamaños gracias a las proteínas extracelulares secretadas (Saif et al. 2016). Algunas algas, como *Chaetoceros calcitrans* y *Tetraselmis gracilis*, han sido capaces de sintetizar nanopartículas de plata (Ahmad et al. 2019). Otro ejemplo lo encontramos en la síntesis de nanopartículas de pentóxido de vanadio [Fig. 7] por la interacción de los iones $(V_2O_7)^{4-}$ con los grupos funcionales de la pared celular de *Saccharomyces cerevisiae* (Sifontes 2015).

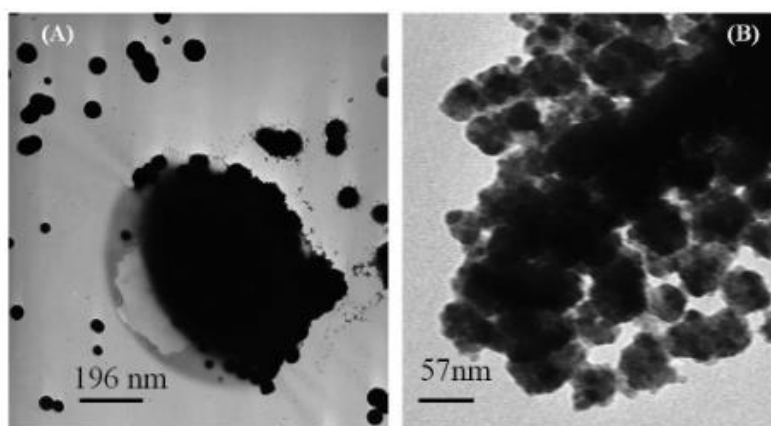


Figura 7 Imagen Microscopio electrónico de transmisión (TEM): a) vanadio-células de levadura; b) agregado de nanopartículas de pentóxido de vanadio, obtenidos a 500 °C (Sifontes 2015)

4.3.2 Extractos vegetales

La capacidad de los extractos vegetales para la producción de nanopartículas deriva de la composición natural de semillas, frutas, hojas y tallos, que contienen algunos compuestos reductores. El uso de extractos vegetales da lugar a nanopartículas más estables, lo que los hacen mejores candidatos que los microorganismos para la síntesis a gran escala, gracias a lo cual han empezado a recibir una mayor atención.

Varios estudios han mostrado la síntesis de nanopartículas de hierro cero valente usando polifenoles de *Camellia sinensis* que, además del reducido impacto medioambiental, tiene la ventaja de ser un recurso muy barato. Sin la adición de surfactantes o polímeros, se consiguieron nanopartículas a temperatura ambiente gracias a la acción de los polifenoles como agentes reductores, que además actúan impidiendo la agregación (Saif et al. 2016). Usando el extracto acuoso de la *Stevia rebaudiana* se consiguieron sintetizar nanopartículas de óxidos metálicos porosos. Los glicósidos de esteviol pueden actuar como plantillas biológicas en la biosíntesis

gracias a sus fragmentos hidrofóbicos e hidrofílicos, que pueden interaccionar con especies inorgánicas produciendo nanovarillas o nanofibras [Fig. 8] (Sifontes 2015). Otros ejemplos de extractos que han demostrado su eficacia son extractos de frutas de *Malus domestica*, *Vitis vinífera* y *Solanum nigrum*, que fueron usados para la síntesis de nanopartículas de hierro (Ahmad et al. 2019).

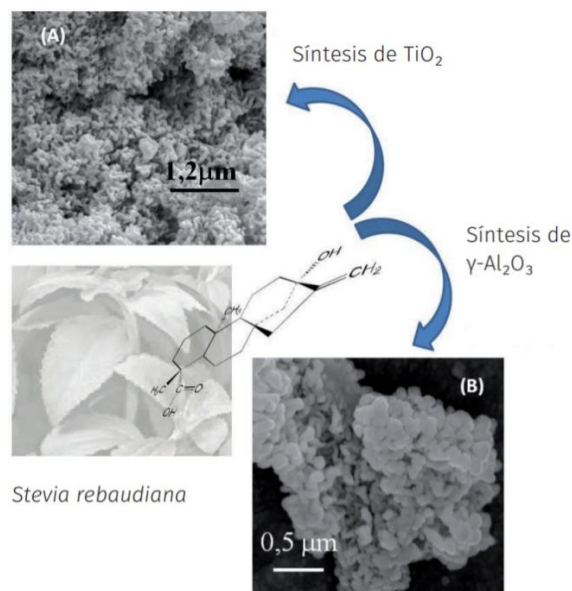


Figura 8 Micrografías de microscopio electrónico de barrido de emisión de campo de a) óxido de titanio y b) óxido de aluminio producidos a partir *S. rebaudiana* (Sifontes 2015)

4.4 Impacto positivo

No hay que considerar únicamente el lado negativo de las nanopartículas, también el impacto positivo que pueden tener en el medioambiente con algunas de sus aplicaciones. Existen numerosas maneras en las que las nanopartículas pueden contribuir a disminuir el daño medioambiental y reducir la contaminación, como promoviendo sistemas de producción con menor gasto energético o ayudando en los procesos de remediación de suelos y agua. Debido al amplio espectro de estas aplicaciones sólo se abordarán aquellas de las que existe mayor investigación e interés actualmente.

4.4.1 Contaminación de suelo y agua

Con el objetivo de reducir la contaminación en los suelos, se pueden emplear las nanopartículas de maneras diferentes, tanto en procesos de remediación como en la disminución del uso de productos que liberen contaminantes. El uso de nanopartículas en fertilizantes, herbicidas, pesticidas o promotores del crecimiento puede tener beneficios importantes al reducir las cantidades necesarias de estos compuestos y mejorar su efectividad. De esta forma, se reduce

la dosis necesaria para generar el mismo efecto, disminuyendo los efectos secundarios y la liberación de contaminantes, así como la energía necesaria para el tratamiento posterior de la tierra. Algunos ejemplos de esta aplicación los encontramos en el uso de nanopartículas de Zn y Al como revestimiento para una liberación controlada de nutrientes más prolongada o el uso de sílice mesoporosa para proteger los componentes activos de los pesticidas frente a la fotodegradación (Medina-Pérez et al. 2019).

La remediación de suelos supone una de las aplicaciones más importantes de las nanopartículas para ayudar a frenar los daños al medioambiente. Un ejemplo de nanomateriales que pueden emplearse en estos procesos de nano-remediación son las nanopartículas de Zn, que pueden degradar colorantes orgánicos o fármacos de manera muy efectiva (Pandey 2018). También se ha estudiado el uso de nanopartículas de hierro para la eliminación de metales pesados u organoclorados mediante donación electrónica (Guerra et al. 2018). Así, por ejemplo, las nanopartículas de FeO han demostrado ser efectivas en la adsorción de Cr(VI), con una eficiencia del 98.1% de metal adsorbido (Saif et al. 2016). Algunos de estos nanomateriales usados tienen la ventaja de ser biodegradables, por lo que no presentan el problema de liberar residuos tóxicos (Medina-Pérez et al. 2019).

Al igual que en suelos, la nano-remediación tiene un potencial muy grande en la descontaminación de las aguas, reduciendo costes, el tiempo necesario e, incluso más importante, pudiendo aplicarse *in situ*. Esta remediación *in situ* conlleva el uso directo de los nanomateriales en el agua para la transformación y detoxificación de los contaminantes (Mura et al. 2013). Algunos de los nanomateriales estudiados han sido:

- **Nanotubos de carbono.** Tienen una gran capacidad de adsorción por su elevada área de superficie y porosidad lo que les permite eliminar contaminantes tanto orgánicos como inorgánicos, por lo que además son útiles en la fabricación de nano-filtros (Ong et al. 2010).
- **Óxido de grafeno.** Permite una gran adsorción de contaminantes orgánicos tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos, gasolina o tintes (Kemp et al. 2013) además de metales pesados, compuestos nitrogenados o pesticidas (Guerra et al. 2018).
- **Hierro.** El hierro cero valente ha demostrado ser uno de los nanomateriales más interesantes para la descontaminación y tratamiento de agua, siendo efectivo contra organoclorados, arsénico o derivados del petróleo (Saif et al. 2016).

4.4.2 Aplicaciones energéticas

En el marco actual, donde la alta demanda energética estimula la búsqueda de nuevas formas de generar energía, reduciendo las emisiones de CO₂, la nanotecnología se presenta como una oportunidad para el desarrollo de energías limpias y renovables. La energía solar fotovoltaica obtenida de la radiación solar se plantea como la fuente de energía más interesante gracias a su eficiencia, versatilidad y facilidad de implementación sin un impacto grande en el consumo de materias naturales, como agua o espacio de tierra (Diallo et al. 2013). Algunos de los mayores problemas actuales de las células fotovoltaicas son el alto coste de manufacturación y la baja eficiencia de absorción de energía solar que se convierte en eléctrica (menos del 40%) (Echiegu 2016). Los nanotubos de carbono se han estudiado como posible material alternativo en la arquitectura de las células fotoeléctricas, gracias a su accesibilidad y su capacidad para convertir y almacenar energía de manera muy efectiva; asimismo, pueden soportar cambios de temperaturas y golpes bruscos (Ong et al. 2010). Las nanopartículas de TiO₂ también han atraído la atención de los investigadores por su alta adsorción y su buena actividad fotocatalítica, siendo un material con mucho potencial para la generación de energía solar (Abdel-Mottaleb et al. 2011)

Por otro lado, el uso de nanotubos de carbono en molinos de viento puede presentar algunas ventajas, por ejemplo, haciendo palas más ligeras, lo que permite alargarlas y así aumentar la energía generada, o usando pinturas antihielo que permiten alargar la vida útil de los molinos en climas fríos. La generación de energía geotérmica también se puede ver favorecida con el uso de nanopartículas que permitan producir energía más cerca de la superficie y a temperaturas más bajas (Echiegu 2016).

4.4.3 Otras aplicaciones

Detección de contaminantes

El uso de sensores permite detectar y monitorizar contaminantes, tales como pesticidas, antibióticos o microbios, en los compartimentos medioambientales, lo que les convierte en una herramienta muy útil para detectar la contaminación. Implementar nanomateriales en estos sensores permite mejorar varios aspectos, como la sensibilidad o la precisión, gracias a la elevada área de superficie que presentan y su reactividad (Singh 2011). Aunque esta tecnología se encuentra en las primeras etapas de su desarrollo, la implementación de nanopartículas metálicas, como oro, plata o cobalto, podría suponer una mejora considerable en los sensores actuales (Prasad et al. 2017).

Reducción del efecto invernadero

A pesar del aumento de fuentes de energía limpias, gran parte de la industria sigue usando combustibles fósiles, por lo que se hace necesario intentar minimizar el daño que generan, colectando y almacenando parte del CO₂ emitido a la atmósfera. La nanotecnología se presenta como una de las vías para abordar este problema. Así, se han estudiado posibles soluciones, como el uso de membranas poliméricas de gran permeabilidad y selectividad con nanocavidades o el uso de nanopartículas ZIFs (Zeolitic imidazole frameworks) (Diallo et al. 2013).

4.5 Legislación

Al igual que en otros campos de la tecnología, la nanotecnología tiene tanto beneficios como riesgos, aunque estos no estén perfectamente definidos. Teniendo en cuenta la relación riesgo-beneficio, es necesaria una evaluación sobre si su uso está justificado o por el contrario deberían regularse con mayor severidad, dado su potencial impacto tanto en el medioambiente como en la salud de los seres humanos. En este marco, existe peligro tanto de caer en una regulación demasiado estricta, al ser demasiado precavidos impidiendo el avance tecnológico, como de todo lo contrario.

La regulación de las nanopartículas recae en distintos organismos en función los distintos campos y aplicaciones. Por ejemplo, en EEUU, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) se encarga de la regulación de las aplicaciones de las nanopartículas en comida, medicamentos o cosméticos; mientras que la Agencia de Protección Medioambiental hace lo propio con respecto a las emisiones en aire, agua y tierra, así como en los desechos y productos químicos usados en la industria agrícola. Esta regulación se enfrenta a varias dificultades, como son las diferencias evidentes entre los tipos de nanopartículas, que impiden realizar leyes y normas de carácter general, la dificultad para controlar todas las vías de emisión que pueden tener los nanomateriales, incluyendo el desgaste de los productos por el uso normal, y la falta de información consolidada sobre el impacto ambiental y los riesgos a largo plazo (Resnik 2019).

Un análisis realizado en 2011 sobre la legislación europea de los nanomateriales en el medioambiente (Hansen et al. 2011) concluyó que posiblemente debido a esta falta de información, existe una normativa poco específica con respecto a las nanopartículas. También se destaca la dificultad a la hora de monitorizar la presencia de nanopartículas en los compartimentos medioambientales. De esta forma, se plantea la necesidad de abordar los problemas en la legislación actual, por un lado, con un aumento de las investigaciones que proporcionen datos fiables y seguros y, por otro, con un establecimiento de políticas que tengan en cuenta las particulares características de las nanopartículas y los riesgos que su uso plantean.

Con este objetivo de búsqueda de información sobre las emisiones e impacto de los productos que contienen nanopartículas, destacan iniciativas como la *Nanodatabase* que, con financiación del Consejo Europeo de Investigación y el Consejo Danés de Consumo, se encarga de clasificar los productos en distintas categorías según su impacto en el medioambiente y los seres humanos. Usando códigos de colores (rojo, amarillo y verde), dan información tanto de la posible emisión de nanopartículas como de su potencial toxicidad. En 2019 se clasificaron 3377 productos y solo en los primeros 4 meses de 2020 ya se han superado los 3400 productos [Fig. 9]

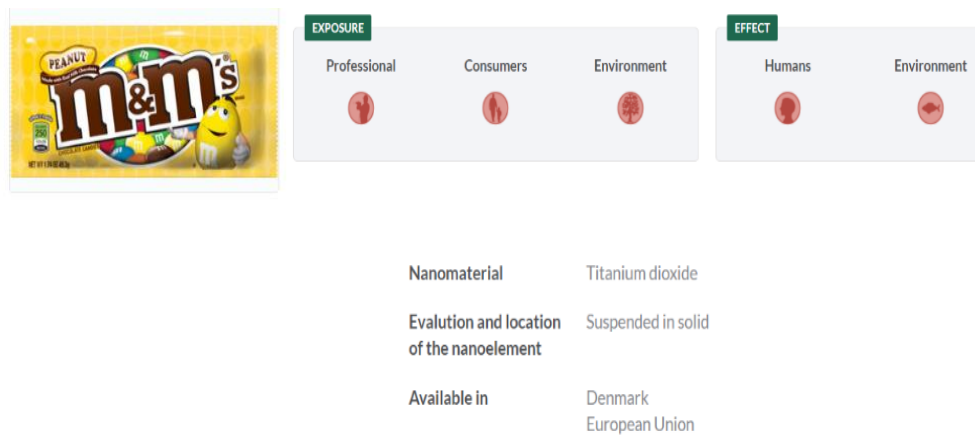


Figura 9. Estudio de exposición y toxicidad de las nanopartículas de TiO_2 en el producto M&Ms (The Nanodatabase, 2020)

5. Conclusiones

1. La emisión de nanopartículas al medioambiente puede ocurrir en cualquier etapa de su ciclo de vida, siendo más difícil de evitar y controlar en la etapa de uso del producto.
2. Las transformaciones conllevan cambios en las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas provocando un impacto medioambiental diferente al de las partículas originales. Por ello, es necesario tener en cuenta dichas transformaciones en los estudios de toxicidad.
3. Los mecanismos de toxicidad de las nanopartículas en los seres vivos varían entre los distintos tipos de nanomateriales, pero en general, la vía más importante es el estrés oxidativo y la consiguiente formación de especies reactivas de oxígeno.
4. Hay numerosos estudios *in vivo* e *in vitro* que demuestran la potencial toxicidad de las nanopartículas en los seres vivos, afectando a las células de distintas formas. La toxicidad de las nanopartículas es muy diferente, no solo entre ellas por sus diferencias fisicoquímicas, sino también entre los distintos organismos que pueden responder de manera totalmente diferente. De esta manera, es difícil hacer una generalización sobre su impacto negativo y se hace necesario evaluarlas de manera individual.
5. Las nanopartículas también pueden tener efectos positivos en el medioambiente gracias a algunas de sus aplicaciones, reduciendo la contaminación, el gasto energético y ayudando a disminuir el efecto invernadero.
6. La legislación actual puede no ser suficiente y es preciso seguir investigando para evaluar la necesidad de una regulación más estricta sin impedir el avance científico.

6. Bibliografía

- Abbas Q, Yousaf B, Amina, Ali MU, Munir MAM, El-Naggar A, et al. Transformation pathways and fate of engineered nanoparticles (ENPs) in distinct interactive environmental compartments: A review. *Environ Int.* 2020; 138: 105646.
- Abdel-Mottaleb MSA, Byrne JA, Chakarov D. Nanotechnology and Solar Energy. *Int J Photoenergy* 2011; 2011: 1–2.
- Ahmad S, Munir S, Zeb N, Ullah A, Khan B, Ali J, et al. Green nanotechnology: a review on green synthesis of silver nanoparticles — an ecofriendly approach. *Int J Nanomedicine.* 2019; 14: 5087–107.
- Arami H, Khandhar A, Liggitt D, Krishnan KM. In vivo delivery, pharmacokinetics, biodistribution and toxicity of iron oxide nanoparticles. *Chem Soc Rev.* 2015; 44(23): 8576–607.
- Baker TJ, Tyler CR, Galloway TS. Impacts of metal and metal oxide nanoparticles on marine organisms. *Environ Pollut.* 2014; 186: 257–71.
- Benelmekki M. *Designing Hybrid Nanoparticles.* 1ª Edición. Bristol: Morgan & Claypool Publishers; 2015.
- Di Bona KR, Xu Y, Ramirez PA, DeLaine J, Parker C, Bao Y, et al. Surface charge and dosage dependent potential developmental toxicity and biodistribution of iron oxide nanoparticles in pregnant CD-1 mice. *Reprod Toxicol.* 2014; 50: 36-42.
- Buzea C, Pacheco II, Robbie K. Nanomaterials and nanoparticles: sources and toxicity. *Biointerphases.* 2007; 2(4): 17–71.
- Canesi L, Ciacci C, Bergami E, Monopoli MP, Dawson KA, Papa S, et al. Evidence for immunomodulation and apoptotic processes induced by cationic polystyrene nanoparticles in the hemocytes of the marine bivalve *Mytilus*. *Mar Environ Res.* 2015; 111: 30-40.
- Casado MP, Macken A, Byrne HJ. Ecotoxicological assessment of silica and polystyrene nanoparticles assessed by a multitrophic test battery. *Environ Int.* 2013; 51: 97–105.
- Chang Y-N, Zhang M, Xia L, Zhang J, Xing G. The Toxic Effects and Mechanisms of CuO and ZnO Nanoparticles. *Nat.* 2012; 5(12): 2850–71.
- Colombo M, Carregal-Romero S, Casula MF, Gutierrez L, Morales MP, Bohm IB, et al. Biological applications of magnetic nanoparticles. *Chem Soc Rev.* 2012; 41(11): 4306–34.
- Dale AL, Casman EA, Lowry G V, Lead JR, Viparelli E, Baalousha M. Modeling Nanomaterial Environmental Fate in Aquatic Systems. *Environ Sci Technol.* 2015; 49(5): 2587–93.
- De M, Ghosh PS, Rotello VM. Applications of Nanoparticles in Biology. *Adv Mater.* 2008; 20(22): 4225–41.
- Diallo MS, Fromer NA, Jhon MS. Nanotechnology for sustainable development: retrospective and outlook. *J Nanoparticle Res.* 2013; 15(11): 2044.
- Dreaden EC, Alkilany AM, Huang XH, Murphy CJ, El-Sayed MA. The golden age: gold nanoparticles for biomedicine. *Chem Soc Rev.* 2012; 41(7): 2740–79.
- DTU Environment. The Nanodatabase [en línea]. [Consultado en Mayo 2020]. Disponible en <http://nanodb.dk/en/>

- Echiegu EA. Nanotechnology as a Tool for Enhanced Renewable Energy Application in Developing Countries. *J Fundam Renew Energy Appl.* 2016; 6(6): 01-09.
- Elsaesser A, Howard CV. Toxicology of nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2012; 64(2): 129–37.
- Evariste L, Mottier A, Lagier L, Cadarsi S, Barret M, Sarrieu C, et al. Assessment of graphene oxide ecotoxicity at several trophic levels using aquatic microcosms. *Carbon N Y.* 2020; 156: 261–71.
- Fraser TWK, Reinardy HC, Shaw BJ, Henry TB, Handy RD. Dietary toxicity of single-walled carbon nanotubes and fullerenes (C60) in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*). *Nanotoxicology.* 2011; 5(1): 98–108.
- Frenk S, Ben-Moshe T, Dror I, Berkowitz B, Minz D. Effect of Metal Oxide Nanoparticles on Microbial Community Structure and Function in Two Different Soil Types. *PLoS One.* 2013; 8(12): 84441.
- Fu PP, Xia Q, Hwang H-M, Ray PC, Yu H. Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species. *J Food Drug Anal.* 2014; 22(1): 64–75.
- Garner KL, Keller AA. Emerging patterns for engineered nanomaterials in the environment: a review of fate and toxicity studies. *J Nanoparticle Res.* 2014; 16(8): 2503.
- Ge Y, Schimel JP, Holden PA. Identification of Soil Bacteria Susceptible to TiO₂ and ZnO Nanoparticles. *Appl Environ Microbiol.* 2012; 78(18): 6749–58.
- Ghosh M, Bandyopadhyay M, Mukherjee A. Genotoxicity of titanium dioxide (TiO₂) nanoparticles at two trophic levels: Plant and human lymphocytes. *Chemosphere.* 2010 Nov; 81(10): 1253–62.
- Gottschalk F, Nowack B. The release of engineered nanomaterials to the environment. *Journal of Environmental Monitoring.* 2011; 13(5): 1145-55.
- Gottschalk F, Sun T, Nowack B. Environmental concentrations of engineered nanomaterials: Review of modeling and analytical studies. *Environ Pollut.* 2013; 181(38): 287–300.
- Guerra F, Attia M, Whitehead D, Alexis F. Nanotechnology for Environmental Remediation: Materials and Applications. *Molecules.* 2018; 23(7): 1760.
- Guo X, Chen T. Progress in Genotoxicity Evaluation of Engineered Nanomaterials. En: Marcelo L. Larramendi, editor. *Nanomaterials - Toxicity and Risk Assessment.* 1st ed. Londres: IntechOpen; 2015.
- Hajipour MJ, Fromm KM, Ashkarran AA, de Aberasturi DJ, de Larramendi IR, Rojo T, et al. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends Biotechnol.* 2012; 30(10): 499–511.
- Handy RD, von der Kammer F, Lead JR, Hasselov M, Owen R, Crane M. The ecotoxicology and chemistry of manufactured nanoparticles. *Ecotoxicology.* 2008; 17(4): 287–314.
- Hansen SF, Baun A, Ganzleben C. Nanomaterials and the European Water Framework Directive. *Eur J Law Technol.* 2011; 2(3).
- Heiligttag FJ, Niederberger M. The fascinating world of nanoparticle research. *Mater Today.* 2013; 16(7): 262–71.
- Hulla JE, Sahu SC, Hayes AW. Nanotechnology: History and future. *Hum Exp Toxicol.* 2015; 34(12): 1318–21.
- Jeevanandam J, Barhoum A, Chan YS, Dufresne A, Danquah MK. Review on nanoparticles and

- nanostructured materials: history, sources, toxicity and regulations. *Beilstein J Nanotechnol.* 2018; 9: 1050–74.
- Kemp KC, Seema H, Saleh M, Le NH, Mahesh K, Chandra V, et al. Environmental applications using graphene composites: water remediation and gas adsorption. *Nanoscale.* 2013; 5(8): 3149.
- Klaine SJ, Koelmans AA, Horne N, Carley S, Handy RD, Kapustka L, et al. Paradigms to assess the environmental impact of manufactured nanomaterials. *Environ Toxicol Chem.* 2012; 31(1): 3–14.
- Koivisto AJ, Jensen ACØ, Kling KI, Nørgaard A, Brinch A, Christensen F, et al. Quantitative material releases from products and articles containing manufactured nanomaterials: Towards a release library. *NanoImpact.* 2017; 5: 119–32.
- Kumari M, Mukherjee A, Chandrasekaran N. Genotoxicity of silver nanoparticles in *Allium cepa*. *Sci Total Environ.* 2009; 407(19): 5243–6.
- Lehner R, Weder C, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Emergence of Nanoplastic in the Environment and Possible Impact on Human Health. *Environ Sci Technol.* 2019; 53(4): 1748–65.
- Lopes I, Ribeiro R, Antunes FE, Rocha-Santos TAP, Rasteiro MG, Soares AMVM, et al. Toxicity and genotoxicity of organic and inorganic nanoparticles to the bacteria *Vibrio fischeri* and *Salmonella typhimurium*. 2012; 21(3): 637–48.
- Mahian O, Kianifar A, Kalogirou SA, Pop I, Wongwises S. A review of the applications of nanofluids in solar energy. *Int J Heat Mass Transf.* 2013; 57(2): 582–94.
- Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Mechanisms of Nanoparticle-Induced Oxidative Stress and Toxicity. *Biomed Res Int.* 2013; 1: 1–15.
- Matranga V, Corsi I. Toxic effects of engineered nanoparticles in the marine environment: Model organisms and molecular approaches. *Mar Environ Res.* 2012; 76: 32–40.
- Maurer-Jones MA, Gunsolus IL, Murphy CJ, Haynes CL. Toxicity of Engineered Nanoparticles in the Environment. *Anal Chem.* 2013; 85(6): 3036–49.
- Medina-Pérez G, Fernández-Luqueño F, Vazquez-Nuñez E, López-Valdez F, Prieto-Mendez J, Madariaga-Navarrete A, et al. Remediating Polluted Soils Using Nanotechnologies: Environmental Benefits and Risks. *Polish J Environ Stud.* 2019; 28(3): 1013–30.
- Mitrano DM, Motellier S, Clavaguera S, Nowack B. Review of nanomaterial aging and transformations through the life cycle of nano-enhanced products. *Environ Int.* 2015; 77: 132–47.
- Mottier A, Mouchet F, Pinelli E, Gauthier L, Flahaut E. Environmental impact of engineered carbon nanoparticles: from releases to effects on the aquatic biota. *Curr Opin Biotechnol.* 2017; 46: 1–6.
- Mura S, Seddaiu G, Bacchini F, Roggero PP, Greppi GF. Advances of nanotechnology in agro-environmental studies. 2013; 8(3): 18.
- National Nanotechnology Initiative. NNI Budget [en línea]. [Consultado en Marzo 2020] Disponible en: <https://www.nano.gov/>
- Nowack B. Evaluation of environmental exposure models for engineered nanomaterials in a regulatory context. *NanoImpact.* 2017; 8: 38–47.

- Nowack B, David RM, Fissan H, Morris H, Shatkin JA, Stintz M, et al. Potential release scenarios for carbon nanotubes used in composites. *Environ Int.* 2013; 59: 1–11.
- Nowack B, Ranville JF, Diamond S, Gallego-Urrea JA, Metcalfe C, Rose J, et al. Potential scenarios for nanomaterial release and subsequent alteration in the environment. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 2012; 31(1): 50-59
- Ochekpe NA, Olorunfemi PO, Ngwuluka NC. Nanotechnology and Drug Delivery Part 1: Background and Applications. *Trop J Pharm Res.* 2009; 8(3): 265–74.
- Ong YT, Ahmad AL, Zein SHS, Tan SH. A review on carbon nanotubes in an environmental protection and green engineering perspective. *Brazilian J Chem Eng.* 2010; 27(2): 227–42.
- Pandey G. Prospects of Nanobioremediation in Environmental Cleanup. *Orient J Chem.* 2018; 34(6): 2838-2850
- Partridge SC, Kurland BF, Liu C-L, Ho RJY, Ruddell A. Tumor-induced lymph node alterations detected by MRI lymphography using gadolinium nanoparticles. 2015; 5: 15641.
- Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomedicine-Nanotechnology Biol Med.* 2012; 8(2): 147–66.
- Petersen EJ, Zhang L, Mattison NT, O'Carroll DM, Whelton AJ, Uddin N, et al. Potential release pathways, environmental fate, and ecological risks of carbon nanotubes. *Environmental Science and Technology.* 2011; 45(23): 9837-56.
- Prasad R, Bhattacharyya A, Nguyen QD. Nanotechnology in Sustainable Agriculture: Recent Developments, Challenges, and Perspectives. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1014.
- National Nanotechnology Initiative. NNI Budget [en línea]. [Consultado en Marzo 2020] Disponible en: <https://www.nano.gov/>
- Resnik DB. How should engineered nanomaterials be regulated for public and environmental health? *AMA J Ethics.* 2019; 21(4): 363-369
- Rhim JW, Park HM, Ha CS. Bio-nanocomposites for food packaging applications. *Prog Polym Sci.* 2013; 38(10): 1629–52.
- Rico CM, Majumdar S, Duarte-Gardea M, Peralta-Videa JR, Gardea-Torresdey JL. Interaction of Nanoparticles with Edible Plants and Their Possible Implications in the Food Chain. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(8): 3485–98.
- Saif S, Tahir A, Chen Y. Green Synthesis of Iron Nanoparticles and Their Environmental Applications and Implications. *Nanomaterials.* 2016; 6(11): 209.
- Salari Joo H, Kalbassi MR, Yu IJ, Lee JH, Johari SA. Bioaccumulation of silver nanoparticles in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*): Influence of concentration and salinity. *Aquat Toxicol.* 2013; 140: 398-406.
- Schlich K, Hund-Rinke K. Influence of soil properties on the effect of silver nanomaterials on microbial activity in five soils. *Environ Pollut.* 2015; 196: 321–30.
- Shi JJ, Kantoff PW, Wooster R, Farokhzad OC. Cancer nanomedicine: progress, challenges and opportunities. *Nat Rev Cancer.* 2017; 17(1): 20–37.
- Sifontes ÁB. Biosíntesis de nanomateriales: hacia el avance de la nanotecnología verde. *Mundo Nano Rev Interdiscip en Nanociencias y Nanotecnología.* 2015; 7(13): 56-68.
- Singh R, Cheng S, Singh S. Oxidative stress-mediated genotoxic effect of zinc oxide

- nanoparticles on *Deinococcus radiodurans*. *3 Biotech*. 2020; 10(2): 66.
- Singh RP. Prospects of Nanobiomaterials for Biosensing. *Int Journ Electrochem* 2011; 2011: 1–30.
- Sun TM, Zhang YS, Pang B, Hyun DC, Yang MX, Xia YN. Engineered Nanoparticles for Drug Delivery in Cancer Therapy. *Angew Chemie-International Ed*. 2014; 53(46): 12320–64.
- Taghavi SM, Momenpour M, Azarian M, Ahmadian M, Souri F, Taghavi SA, et al. Effects of Nanoparticles on the Environment and Outdoor Workplaces. *Electron physician*. 2013; 5(4): 706–12.
- Turner A, Brice D, Brown MT. Interactions of silver nanoparticles with the marine macroalga, *Ulva lactuca*. *Ecotoxicology*. 2012; 21(1): 148-54.
- Unrine JM, Tsyusko O V., Hunyadi SE, Judy JD, Bertsch PM. Effects of Particle Size on Chemical Speciation and Bioavailability of Copper to Earthworms (*Eisenia fetida*) Exposed to Copper Nanoparticles . *J Environ Qual*. 2010; 39(6): 1942–53.
- Verneuil L, Silvestre J, Randrianjatovo I, Marcato-Romain CE, Girbal-Neuhauser E, Mouchet F, et al. Double walled carbon nanotubes promote the overproduction of extracellular protein-like polymers in *Nitzschia palea*: An adhesive response for an adaptive issue. *Carbon N Y*. 2015; 88: 113-125.
- Wang AZ, Langer R, Farokhzad OC. Nanoparticle Delivery of Cancer Drugs. *Annu Rev Med*. 2012; 63: 185–98.
- Wang F, Guan W, Xu L, Ding ZY, Ma HL, Ma AZ, et al. Effects of Nanoparticles on Algae: Adsorption, Distribution, Ecotoxicity and Fate. *Appl Sci*. 2019; 9(8): 15.
- Wang LL, Hu C, Shao LQ. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*. 2017; 12: 1227–49.
- Wong SWY, Leung PTY, Djurišić AB, Leung KMY. Toxicities of nano zinc oxide to five marine organisms: Influences of aggregate size and ion solubility. *Anal Bioanal Chem*. 2010; 396(2): 609–18.
- Xia B, Chen B, Sun X, Qu K, Ma F, Du M. Interaction of TiO₂ nanoparticles with the marine microalga *Nitzschia closterium*: Growth inhibition, oxidative stress and internalization. *Sci Total Environ*. 2015; 1(508): 525-33.
- Yang J, Cao W, Rui Y. Interactions between nanoparticles and plants: phytotoxicity and defense mechanisms. *J Plant Interact*. 2017; 12(1): 158–69.