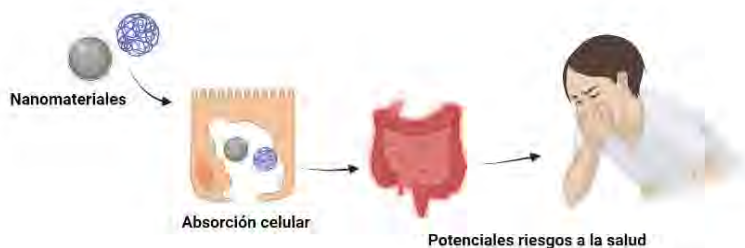


El potencial riesgo digestivo de los nanomateriales

Salma López Rodríguez^{1,2} y Karla Oyuky Juárez Moreno^{1,3}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v1i1.7> Ciudad de México

Resumen gráfico



Resumen

Objetivos: Evaluar el riesgo a la salud pública, particularmente respecto a trastornos gastrointestinales, que implica la exposición cotidiana de la población a los nanomateriales como aditivos empleados en la industria alimentaria y/o como contaminantes derivados del uso de materia prima contaminada con nanopartículas originadas por la degradación de residuos plásticos. En esta revisión se recopilan los puntos más relevantes de las investigaciones nanotoxicológicas disponibles acerca del efecto de las nanopartículas de óxido de zinc, un aditivo comúnmente utilizado en la industria alimentaria, y de las nanopartículas de tereftalato de polietileno, uno de los principales componentes de los residuos plásticos. **Métodos:** Extraer las publicaciones más recientes y relevantes acerca de los riesgos por ingestión de ambos tipos de nanomateriales encontrados en alimentos y bebidas, utilizando un

reconocido motor de búsqueda. **Resultados:** En el aparato digestivo, los nanomateriales cambiarán sus propiedades fisicoquímicas y estarán en constante interacción con las células intestinales, las cuáles son capaces de internalizarlos por vías endocíticas. Además, los nanomateriales interactúan con la microbiota, ocasionando un desbalance en la flora intestinal y cambios en la composición de la mucosa. En conjunto, esta serie de eventos desencadenará respuestas celulares de estrés oxidativo. **Conclusiones:** El área de evaluación nanotoxicológica abordada en esta revisión es un enfoque emergente de los efectos tóxicos de la materia en tamaño nanométrico que pone de manifiesto los posibles efectos a corto, mediano y largo plazo de los nanomateriales y cuyo progreso contribuirá a esclarecer cómo prevenir y tratar patologías gastrointestinales asociadas.

¹ Departamento de Bionanotecnología, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, UNAM.

² Posgrado en Nanociencias del Centro de Investigación Científica y Educación Superior de Ensenada.

³ Cátedra CONACYT en CNyN-UNAM.

*Autor de correspondencia: E-mail: kjuarez@fata.unam.mx ORCID: 0000-0002-6171-8601

Introducción

De acuerdo a la Comisión Europea, un nanomaterial es aquel material de origen natural, incidental o fabricado, que contiene partículas que pueden estar en un estado no unido, como agregados o aglomerados, y en los que al menos el 50% de estas partículas tienen una o más de sus dimensiones externas en un rango de tamaño entre 1 a 100 nm (1).

Las propiedades físicas y químicas de los nanomateriales, les confieren características exclusivas del tamaño nanométrico, muchas de las cuales están asociadas a una actividad biológica, por ejemplo, antibacteriana o anti-inflamatoria. A pesar de que el tamaño es la principal característica de los nanomateriales, también se distinguen por tener una elevada área superficial y una química superficial altamente reactiva. Otros parámetros fisicoquímicos importantes en los nanomateriales son su forma, proporción de aspecto (la relación entre el ancho y el largo del nanomaterial), la composición química, porosidad, estructura cristalina, estabilidad y carga superficial. Además, debido al arreglo de los elementos que componen a algunos nanomateriales, éstos pueden presentar propiedades muy particulares como la luminiscencia, magnetismo, superconductividad, entre otras.

Los nanomateriales tienen diversas aplicaciones en la industria electrónica, farmacéutica, cosmética, biomédica y alimentaria, ocasionando que la sociedad esté ininterrumpidamente expuesta a la materia en nanoescala. Los productos comerciales pueden contener nanomateriales que se adicionan de forma

intencional, o que se presentan como contaminantes en productos de consumo humano. Esto supone un potencial riesgo a la salud y al medio ambiente puesto que se desconoce con claridad cuáles son los efectos tóxicos de los nanomateriales, mismos que pueden variar según su composición y propiedades fisicoquímicas (2). Por esta razón, surge de forma emergente una rama de las nanociencias, conocida como nanotoxicología, que se encarga de evaluar los potenciales riesgos que los nanomateriales tienen en la salud y el ambiente.

La presencia de los nanomateriales en alimentos empaquetados y bebidas envasadas se ha incrementado en la última década, debido a su uso intencional como aditivos o a su condición secundaria derivada de la contaminación ambiental. Los nanomateriales sintetizados a partir de óxidos metálicos como los de óxido de titanio (TiO_2), óxido de silicio (SiO_2) y óxido de zinc (ZnO), son los más utilizados como aditivos en la industria alimentaria (3).

Los nanomateriales que son producto de la actividad antropogénica y, por lo tanto, su síntesis no es intencional ni controlada, son los nanomateriales incidentales. Uno de los más representativos en la actualidad son los nanoplásticos, que son la principal fuente de contaminación en alimentos y bebidas. Uno de los tipos más comunes de nanoplásticos son las nanopartículas de tereftalato de polietileno (PET) que se generan por la degradación de los desechos plásticos y pueden trasladarse hasta los humanos a causa de su inserción y acumulación en la cadena trófica (4).



Figura 1. Los nanomateriales pueden estar presentes en alimentos y bebidas debido a que se emplean como aditivos en la industria alimentaria para mejorar las propiedades de los productos. Además, pueden presentarse como contaminantes provenientes de la materia prima en contacto con nanoplásticos.

Por lo tanto, es crucial promover las investigaciones relacionadas con la nanotoxicología que ayuden a determinar cuáles son los efectos que los nanomateriales desencadenan en el aparato digestivo; así como esclarecer cuáles son las respuestas celulares y moleculares que se alteran como resultado de esta exposición (5). En esta revisión se recopilieron algunas de las investigaciones más relevantes acerca de los efectos producidos por la presencia de nanopartículas en las células intestinales. Se consideraron dos tipos de nanopartículas: las de óxido de zinc (ZnO NPs) por ser uno de los principales aditivos utilizados en la industria alimentaria, y las nanopartículas de tereftalato de polietileno (PET NPs) que representan uno de los principales contaminantes en el agua y alimentos.

Metodología

Para identificar y extraer las publicaciones relevantes que fueron incluidas en esta revisión se emplearon las frases “effects ingested pet nanoparticles” “risk of ingestion of pet nanoparticles” “intestinal function zno nanoparticles” “risk of ingestion of zno nanoparticles” en el motor de búsqueda Google Scholar. La búsqueda se centró en artículos científicos en los que se evaluara o recopilara información acerca de los efectos de las ZnO NPs y las PET NPs en modelos intestinales *in vitro* o *in vivo*. Además, se rastrearon publicaciones acerca de los mecanismos de toxicidad y procesos de internalización de ambos tipos de nanopartículas en el mismo motor de búsqueda, en publicaciones reportadas en la sección de referencias de otros artículos y en la colección de los autores de publicaciones al respecto.

Resultados

Los nanomateriales a través del aparato digestivo

Después de ser ingeridos, los nanomateriales comienzan su trayecto por el tracto gastrointestinal, durante este proceso se verán expuestos a ambientes con condiciones particulares dependientes del órgano que atraviesen, por ejemplo, cambios de pH, presencia de enzimas digestivas, peristalsis, microbiota o biomoléculas provenientes de la materia orgánica de los alimentos (Lukas, 2021). Las condiciones de cada órgano pueden alterar las propiedades fisicoquímicas de los nanomateriales promoviendo su aglomeración o disolución en iones e influenciando su absorción (Lukas, 2021). Los nanomateriales permanecen casi inalterados en la saliva, sin embargo, el ambiente ácido del estómago promueve su aglomeración y ligera liberación de iones. Por el contrario, en el intestino, los nanomateriales que pueden estar aglomerados, se desintegran dejando nuevamente el nanomaterial prístino o sus iones, libres para formar complejos con otros compuestos biológicos, siendo por lo tanto, el epitelio intestinal el área mayoritariamente expuesta a la absorción de los nanomateriales (Lukas, 2021; Peters et al., 2012; Sieg et al., 2017)

A lo largo del trayecto por el tracto gastrointestinal, los nanomateriales pueden transformarse en iones y viceversa, presentándose una formación *de novo* a partir de los iones libres (Lukas, 2021; Peters et al., 2012; Sieg et al., 2017). En este sentido, los nanomateriales pueden ocasionar una amplia variedad de efectos en cada una de las capas del intestino, como por ejemplo cambios morfológicos en las células epiteliales, disrupción de las vellosidades y microvellosidades

intestinales, afectación en la absorción de carbohidratos, grasas y proteínas, modificaciones en la composición de la mucosa, desbalances en la colonización simbiótica de la microbiota, y activación de la respuesta inmunológica (9).

Absorción intestinal e internalización celular de nanopartículas

Las células epiteliales que forman al intestino tienen una organización polarizada epitelial y algunas son capaces de secretar mucosa, que constituye la primera barrera que enfrentan los nanomateriales para ser internalizados. La mucosa intestinal está cargada negativamente por lo que, además del tamaño, la carga superficial de los nanomateriales es crucial para atravesarla. Por lo tanto, la penetración de nanomateriales con carga superficial positiva se ve favorecida (10,11). Los nanomateriales que logran atravesar la mucosa son mayormente internalizados por las células M, y en menor proporción por los enterocitos, células encargadas de la absorción de agua y nutrientes (Bouwmeester, van der Zande, & Jepson, 2018; Lukas, 2021).

La internalización de los nanomateriales en las células se da por vías endocíticas, caracterizadas por la invaginación de la membrana plasmática para formar una vesícula conocida como endosoma. Dentro de las células, algunos nanomateriales pueden escapar de los endosomas e instalarse en el citoplasma, impactando negativamente en las células intestinales. En contraparte, la fracción de nanomateriales que no logre absorberse a través de las barreras intestinales puede acumularse en el interior del intestino y relacionarse con los microorganismos colonizadores (13,14).

Por ejemplo, en el caso de las ZnO NPs, Huang y Tang, describieron que, al estar compuestas de metales activos, entre el 65 y 100% de este tipo de nanopartículas se disuelven con facilidad en el ambiente ácido del estómago, provocando que su biodurabilidad sea baja (9). En otro estudio, Ghebretatios y colaboradores, describieron que las ZnO NPs reducen la abundancia y diversidad bacteriana de la microbiota, especialmente de bacterias beneficiosas para la función intestinal. Estos hallazgos sugieren que las ZnO NPs inducen un desbalance en la flora intestinal y alteraciones en su actividad metabólica (14). En concordancia, Lamas y colaboradores, reportaron el mismo desbalance en la microbiota, reflejado en la disminución de *Lactobacillus* y el incremento en el filo patógeno *Proteobacteria* (13).

Diversos reportes coinciden en que la exposición de las ZnO NPs a un ambiente ácido promueve su disociación en iones Zn^{2+} . Jeon y colaboradores llevaron a cabo un estudio para determinar el destino de las ZnO NPs tras su ingestión en alimentos empaquetados. Expusieron la línea celular Caco-2 a 50 $\mu g/ml$ de ZnO NPs con un

tamaño de aproximadamente 60 nm y encontraron que la absorción celular se presentaba mayoritariamente en forma de iones Zn^{2+} debido a que las ZnO NPs sufrían severas disociaciones por la acidez de los alimentos estudiados o por interacción con otros componentes del medio de cultivo empleado. A pesar de esto, los autores recalcaron que no debe despreciarse la contribución de las ZnO NPs que logran absorberse en forma de nanopartículas (3).

Por otro lado, Mittag y colaboradores estudiaron las líneas celulares de epitelio intestinal, Caco-2 y LT97, en presencia de ZnO NPs de < 50 nm y < 100 nm a concentraciones entre 12 y 1,229 $\mu mol/L$, con lo cual demostraron que las ZnO NPs son internalizadas por endocitosis. Una vez en el citoplasma, la formación de un endolisosoma ocasionará una disminución en el pH del medio en que se encuentran las ZnO NPs, hecho que promoverá su disolución en iones Zn^{2+} y la desestabilización del lisosoma. Esta cadena de eventos finalmente resultará en daño celular (15,16)

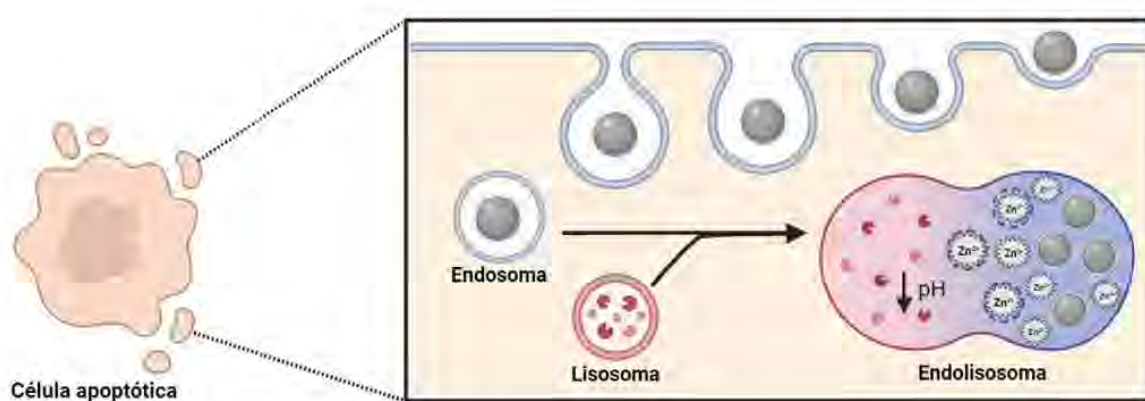


Figura 2. Después de ser internalizadas, las ZnO NPs serán depositadas en un endolisosoma, un orgánulo con contenido ácido. La acidez dentro de esta estructura intracelular ocasionará la disolución de las ZnO NPs en iones Zn^{2+} , mismos que desestabilizarán al endolisosoma y provocarán la muerte de la célula.

Para el caso de las nanopartículas plásticas, en 2018, Magrí y colaboradores, observaron que las PET NPs son internalizadas a partir de endosomas que se fusionan con lisosomas originando endolisosomas y determinaron que las PET NPs son capaces de atravesar las barreras intestinales sin inducir daños en la mucosa o en la estructura de las células a corto plazo. Sin embargo, se sabe que este tipo de nanopartículas son biopersistentes, por lo que no se debe descartar la toxicidad a largo plazo. Otro punto importante a considerar es que las PET NPs pueden interactuar y unirse a otras moléculas contaminantes que podrían ser depositadas en el torrente sanguíneo con la translocación de las nanopartículas (17).

Principales mecanismos de citotoxicidad inducida por nanomateriales

El término citotoxicidad hace alusión a la capacidad de un agente de infligir algún tipo de daño celular que afecte el desarrollo correcto de la célula. Se han observado dos posibles mecanismos en los que las ZnO NPs inducen citotoxicidad. El primero es dependiente de su tamaño y forma, así como de sus propiedades fisicoquímicas particulares. El segundo mecanismo se da por la liberación de iones tóxicos de Zn^{2+} dentro y fuera de las células (18).

Para determinar si la toxicidad de las ZnO NPs proviene de las nanopartículas, la liberación de iones o ambos factores, Wang y colaboradores, evaluaron los mecanismos de toxicidad de estas y otras nanopartículas de óxidos metálicos. Utilizando una cepa de *P. phosphoreum* analizaron los mecanismos de toxicidad de ZnO NPs de 30 nm en concentraciones de 0.19 a 0.48 mg/L. Determinaron que la toxicidad de las ZnO NPs se debía únicamente a la acción de los iones Zn^{2+} . Sin embargo, aclararon que el método que se utilice para medir la toxicidad y los componentes del medio en que se encuentren las ZnO NPs, tendrán impactos significativos en los resultados.

Debido a esto y a la existencia de reportes que asocian la toxicidad a su forma de nanopartículas, este mecanismo aún no puede ser tomado como contundente (19).

Por otra parte, Mittag y colaboradores, coincidieron en la citotoxicidad de los iones de Zn^{2+} y puntualizaron que la consecuencia principal de estos es la sobreproducción de las especies de oxígeno reactivas. A partir de sus ensayos anteriormente descritos, comprobaron cambios en el contenido intracelular de zinc que pueden afectar la cadena de transporte de electrones y la efectiva replicación y reparación del ADN (15). Además, los iones Zn^{2+} pueden ocasionar la disfunción mitocondrial, la desestabilización lisosomal y la iniciación de una respuesta inmunitaria por inducción de la liberación del factor pro-inflamatorio IL-8. En conjunto, el estrés oxidativo ocasionado por las ZnO NPs, disminuye la viabilidad celular, daña el DNA y otras estructuras intracelulares, impacta la integridad de la membrana plasmática y, finalmente, compromete a la célula hacia la apoptosis (20).

En contraparte, al estudiar las PET NPs en la línea celular Caco-2, Magrí y colaboradores, encontraron que estas NPs no afectan la viabilidad celular ni la integridad de membrana. A pesar de esto, especularon que la persistencia de las PET NPs en los lisosomas puede alterar las funciones de estos orgánulos activando algún mecanismo de estrés celular (17).

Al respecto, Yong y colaboradores, copiaron resultados de diversos autores con base a los cuales concluyeron que la endocitosis de nanopartículas de plástico puede ocasionar diversas alteraciones en el medio intracelular. Esta clase de NPs tienen el potencial de permeabilizar las membranas de los endosomas, liberándolas al citosol, donde interactuarán con otras estructuras intracelulares y afectarán procesos como

la formación del huso mitótico y la segregación cromosomal. Además, podrían interferir con el tráfico intracelular y la expresión de receptores y transportadores de membrana (21).

Otramaniestación de citotoxicidad son las alteraciones en el ciclo celular. Sobre este factor, se conoce que pueden presentarse diferencias en la cantidad y la velocidad a la que una célula internaliza los nanomateriales, así como en los efectos que estos desencadenen, según la fase del ciclo celular que atraviese la célula en cuestión (22).

Algunos autores reportan que las ZnO NPs tienen efectos importantes sobre el ciclo celular. En general, coinciden en que este tipo de NPs ocasiona una disminución en la cantidad de células que se encuentran en la fase G0/G1 e incrementa la cantidad de aquellas que atraviesan la fase S o G2/M, las cuales son propensas al arresto del ciclo celular (18,20,23).

En el caso de las nanopartículas plásticas, poco se ha evaluado acerca de su impacto en el ciclo celular. Xu y colaboradores, precisaron que las nanopartículas de poliestireno, otro tipo de nanoplásticos, están relacionadas con el incremento en la expresión de ciclina D y E, con un consecuente arresto del ciclo celular en la fase S (24). Sin embargo, cuáles son los efectos de las PET NPs en el ciclo celular continúa siendo una pregunta abierta.

Conclusiones y perspectivas futuras

A pesar de la ventaja tecnológica que representan, la presencia cotidiana de los nanomateriales implica un riesgo a la salud de la población y el medio ambiente. La ingesta es una de las principales vías a través de las cuales los humanos están expuestos a la materia a nanoescala. Por lo tanto, es necesario continuar y extender las investigaciones biomédicas que consideren los riesgos toxicológicos de los nanomateriales a corto, mediano y largo plazo, y que contribuyan a respaldar la importancia de generar políticas públicas que responsabilicen a las industrias, no solo del giro alimentario, a reportar en el etiquetado la presencia de nanomateriales en sus productos. Dichas investigaciones representan uno de los mayores retos actuales en el área de nanotoxicología debido a que la toxicidad de los nanomateriales es dependiente de sus propiedades fisicoquímicas y, al momento, la imposibilidad de estandarizar los nanomateriales dificulta las evaluaciones nanotoxicológicas. La falta de estándares torna particularmente compleja la determinación del efecto tóxico de los nanoplásticos, cuya formación en el medio abrasivo del océano, hasta el día de hoy, no es reproducible. En este sentido, el progreso en la resolución de los retos actuales de la nanotoxicología contribuirá a llevar a cabo estudios que consideren más aristas de la interacción de los nanomateriales con el aparato digestivo y esclarecer métodos de prevención y tratamiento de las posibles patologías asociadas a su consumo.

Agradecimientos

Agradecemos al Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales (SINANOTOX) por el financiamiento y apoyo a nuestros proyectos, al Departamento de Bionanotecnología, CNYN-UNAM, por facilitarnos las instalaciones y el equipo, y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la beca de posgrado otorgada a la alumna Salma López Rodríguez, con número de CVU 1036813.

Referencias

1. Comisión Europea. Scientific Basis for the Definition of the Term “nanomaterial”. [Internet]. Comisión Europea. [Actualizado el 8 de diciembre del 2010-citado]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_032.pdf
2. Camacho Á, Zapata M. ¿Qué es un nanomaterial? .Momento [Internet]. 2017 [citado 2021 Mayo 11]. 0: 57–66. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/es/revista/momento/articulo/que-es-un-nanomaterial>
3. Jeon Y-R, Yu J, Choi S-J. Fate.Determination of ZnO in Commercial Foods and Human Intestinal Cells. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 enero 9 [citado el 2021 enero 18];21(2):433. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/2/433>
4. Lehner R, Weder C, Petri-Fink A, Rothen-Rutishauser B. Emergence of nanoplastic in the environment and possible impact on human health [Internet]. *Environmental Science and Technology*. American Chemical Society; 2019 [citado el 2021 Mayo 24]. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.est.8b05512>
5. Sohal IS, O’Fallon KS, Gaines P, Demokritou P, Bello D. Ingested engineered nanomaterials: State of science in nanotoxicity testing and future research needs [Internet]. , *Particle and fibre Toxicology*. BioMed Central Ltd.; 2018 [citado el 2021 Mayo 11]. 15: 1–31. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0265-1>
6. Lukas F. A journey through the “nano” world-an analytical and toxicological challenge [disertación en internet]. Berlín, Alemania: Freie Universität Berlin; 2020 [citado el 2021 Mayo 11]. Disponible en: https://refubium.fu-berlin.de/bitstream/handle/fub188/29611/Kriegel_Thesis_online.pdf?sequence=3&isAllowed=y
7. Sieg H, Kästner C, Krause B, Meyer T, Burel A, Böhmert L, et al. Impact of an artificial digestion procedure on aluminum-containing nanomaterials. *Langmuir* [Internet]. 2017 Oct 10 [citado el 2021 May 13];33(40):10726–35. Disponible en : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28903564/>
8. Peters R, Kramer E, Oomen AG, Herrera Rivera ZE, Oegema G, Tromp PC, et al. Presence of nano-sized silica during in vitro digestion of foods containing silica as a food additive. *ACS Nano* [Internet]. 2012 Mar 27 [citado el 2021 Mayo 13];6(3):2441–51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22364219/>
9. Huang X, Tang M. Review of gut nanotoxicology in mammals: Exposure, transformation, distribution and toxicity. *Sci Total Environ* [Internet]. 2021 Jun 15 [citado el 2021 Mayo 12];773:145078. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969721001443>
10. García-Gallegos, J.C. (2015). Efecto de la ingesta de nanoestructuras en el organismo. En Ramírez-Ortiz, M.E. (Ed.). *Tendencias de innovación en la ingeniería de alimentos*. Barcelona, España: OmniaScience. pág 255-287.
11. Alger H, Momcilovic D, Carlander D, Duncan T V. Methods to evaluate uptake of engineered nanomaterials by the alimentary tract. *Compr Rev Food Sci Food Saf* [Internet]. 2014 Jul [citado el 2021 Mayo 13];13(4):705–29. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/1541-4337.12077>
12. Bouwmeester H, van der Zande M, Jepson MA. Effects of food-borne nanomaterials on gastrointestinal tissues and microbiota [Internet]. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. Wiley-Blackwell; 2018 [citado el 2021 May 11]. 10:1481. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/>

- full/10.1002/wnan.1481
13. Lamas B, Martins Breyner N, Houdeau E. Impacts of foodborne inorganic nanoparticles on the gut microbiota-El potencial riesgo digestivo de los nanomateriales immune axis: Potential consequences for host health [Internet]. Vol. 17, Particle and Fibre Toxicology. BioMed Central Ltd. 2020 [citado el 2021 May 12]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32487227/>
 14. Ghebretatios M, Schaly S, Prakash S. Nanoparticles in the food industry and their impact on human gut microbiome and diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Feb 16 [citado el 2021 Mayo 12]; 22(4):1942. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/4/1942>
 15. Mittag A, Hoera C, Kämpfe A, Westermann M, Kuckelkorn J, Schneider T, et al. Cellular uptake and toxicological effects of differently sized zinc oxide nanoparticles in intestinal cells. *Toxics* [Internet]. 2021 Apr 27 [citado el 2021 May 15];9(5):96. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2305-6304/9/5/96>
 16. Olejnik M, Kersting M, Rosenkranz N, Loza K, Breisch M, Rostek A, et al. Cell-biological effects of zinc oxide spheres and rods from the nano- to the microscale at sub-toxic levels. *Cell Biol Toxicol* [Internet]. 2020 Nov 17 [citado el 2021 Jun 4];1–21. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10565-020-09571-z>
 17. Magrì D, Sánchez-Moreno P, Caputo G, Gatto F, Veronesi M, Bardi G, et al. Laser ablation as a versatile tool to mimic polyethylene terephthalate nanoplastic pollutants: Characterization and toxicology assessment. *ACS Nano* [Internet]. 2018 Aug 28 [citado el 2021 Jun 3];12(8):7690–700. Disponible en: www.acsnano.org
 18. Król A, Pomastowski P, Rafińska K, Rallean-Plugaru V, Buszewski B. Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Adv Colloid Interface Sci* [Internet]. 2017 Nov 1 [citado el 2021 Mayo 14];249:37–52. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0001868617301197>
 19. Wang D, Lin Z, Wang T, Yao Z, Qin M, Zheng S, et al. Where does the toxicity of metal oxide nanoparticles come from: The nanoparticles, the ions, or a combination of both?. *J Hazard Mater* [Internet]. 2016 [citado el 2022 May 5];308:328–34. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2016.01.066>
 20. McCracken C, Dutta PK, Waldman WJ. Critical assessment of toxicological effects of ingested nanoparticles. *Environ Sci Nano* [Internet]. 2016 Apr 1 [citado el 2021 Mayo 11];3(2):256–82. Disponible en: <http://xlink.rsc.org/?DOI=C5EN00242G>
 21. Yong CQY, Valiyaveetill S, Tang BL. Toxicity of microplastics and nanoplastics in Mammalian systems [Internet]. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI AG; 2020 [citado el 2021 Jun 3]. 17: 1509. Disponible en: www.mdpi.com/journal/ijerph
 22. Kim JA, Åberg C, Salvati A, Dawson KA. Role of cell cycle on the cellular uptake and dilution of nanoparticles in a cell population. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2012 Enero 6 [citado el 2021 May 15];7(1):62–8. Disponible en: www.nature.com/naturenanotechnology
 23. Liu J, Feng X, Wei L, Chen L, Song B, Shao L. The toxicology of ion-shedding zinc oxide nanoparticles. *Crit Rev Toxicol* [Internet]. 2016 Apr 20 [citado el 2021 May 14];46(4):348–84. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408444.2015.1137864>
 24. Xu M, Halimu G, Zhang Q, Song Y, Fu X, Li Y, et al. Internalization and toxicity: A preliminary study of effects of nanoplastic particles on human lung epithelial cells. *Sci Total Environ* [Internet]. 2019 Dic 1 [citado el 2021 Jun 5]; 694:133794. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048969719337350>