

500 μm

- Nanomateriales para combatir enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos
- Efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados
- Acrílico enriquecido con nanopartículas de cobre: evaluación antibacteriana y citotóxica
- Citotoxicidad de películas nanohíbridas con matriz de poliestireno



REVISTA INTERDISCIPLINARIA EN

Nanociencias y Nanotecnología

Vol. 11, No. 21, julio–diciembre 2018

www.mundonano.unam.mx

DIRECTORIO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Enrique Graue Wiechers
Rector

Leonardo Romelí Vanegas
Secretario General

William Henry Lee Alardín
Coordinador de la Investigación Científica

Domingo Alberto Vital Díaz
Coordinador de Humanidades

Juan Manuel Romero Ortega
Coordinador de Innovación y Desarrollo

Rodolfo Zanella Specia
Director ICAT

Guadalupe Valencia García
Directora CEIICH

Fernando Rojas Íñiguez
Director CNYN

Mundo Nano • <http://www.mundonano.unam.mx>

Editor en jefe

Rodolfo Zanella Specia • <https://orcid.org/0000-0002-2118-5898> • rodolfo.zanella@ccadet.unam.mx

Editores

Gian Carlo Delgado Ramos • <https://orcid.org/0000-0001-6851-9309> • giandelgado@unam.mx

Leonardo Morales de la Garza • <https://orcid.org/0000-0002-6402-5456> • leonardo@cnyun.unam.mx

Editor asociado

Mario Rogelio López Torres • mrlt@unam.mx

COMITÉ CIENTÍFICO

Miguel José Yacamán

<https://orcid.org/0000-0001-5124-7116>

• miguel.yacamán@utsa.edu

Universidad de Texas en Austin, Estados Unidos

Elena Álvarez-Buylá

<https://orcid.org/0000-0002-7938-6473>

• eabuylá@gmail.com

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Sergio Ulloa

<https://orcid.org/0000-0002-3091-4984>

• ulloa@ohio.edu

Universidad de Ohio, Estados Unidos

Noboru Takeuchi Tan

• takeuchi@cnyun.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Sergio Fuentes Moyado

• fuentes@cnyun.unam.mx

<https://orcid.org/0000-0002-9843-408X>

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Emmanuel Haro Poniatowski

• haro@xanum.uam.mx

Universidad Autónoma Metropolitana, México

José Saniger Blesa

<https://orcid.org/0000-0001-8024-2541>

• jose.saniger@ccadet.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Pedro Serena Domingo

Consejo Superior de Investigaciones Científicas, España

Luis Mochán Backal

<https://orcid.org/0000-0003-0418-5375>

• mochan@em.fis.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Fern Wickson

<https://orcid.org/0000-0002-2841-4155>

GenK Center for Biosafety, Noruega

Isaac Hernández Calderón

<https://orcid.org/0000-0002-7606-4807>

• Isaac.Hernandez@fis.cinvestav.mx

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, México

Roger Strand

<https://orcid.org/0000-0001-6159-1586>

• roger.strand@svt.uib.no

Universidad de Bergen, Noruega

Simone Arnaldi

• simonearnaldi@gmail.com

Universidad de Padova, Italia

Julia Tagüenia Parga

• jtp@ier.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Eugenio R. Méndez Méndez

<https://orcid.org/0000-0002-7042-8622>

• emendez@cicese.mx

Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada, México

Jesús González Hernández

• jesus.gonzalez@cidеси.edu.mx

<https://orcid.org/0000-0002-6906-5465>

Centro de Ingeniería y Desarrollo Industrial, México

COMITÉ EDITORIAL

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Joaquín Tutor Sánchez

Universidad Pontificia Comillas, España

Gabriela Díaz Guerrero

<https://orcid.org/0000-0003-2160-2732>

• diaz@fisica.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Roberto Escudero Derat

• escu@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

José Antonio Amozurrutia

• amoz@labcomplex.net

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Ricardo Mansilla Corona

• mansy@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Sergio Alcocer Martínez de Castro

• SAlcocerM@iingen.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Norma Blazquez Graf

• blazquez@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Paulo Martins

• marpaulo@ipt.br

Instituto de Pesquisas Tecnológicas do Estado de São Paulo, Brasil

Aquiles Negrete Yankelevich

• aqny@unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Isauro Uribe Pineda

• isauribe@unam.mx

Editor técnico

Concepción Alida Casale Núñez

Cuidado de la edición

Fernando Rojas Íñiguez

• frojas@cnyun.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Ruben Lazos Martínez

• rlazos@cenam.mx

Centro Nacional de Metrología, México

Oscar Edel Contreras López

• edel@cnyun.unam.mx

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Louis Lemkow

• Louis.Lemkow@uab.es

Universidad Autónoma de Barcelona, España

Sofía Liberman Shkolnikoff

Universidad Nacional Autónoma de México, México

Rodolfo Omar Arellano Aguilar

<https://orcid.org/0000-0001-9519-6533>

• omararellano@ciencias.unam.mx



Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología, Vol. 11, Núm. 21, julio-diciembre 2018, es una publicación semestral editada por la Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México, a través del Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, el Centro de Nanociencias y Nanotecnología y el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Torre II de Humanidades 5º piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México, <http://www.mundonano.unam.mx>, mundonano@unam.mx. Editores responsables: Gian Carlo Delgado Ramos y Mario Rogelio López Torres. Reserva de Derechos al Uso Exclusivo Núm. 04-2015-062512122500-203, otorgado por el Instituto Nacional del Derecho de Autor, ISSN impreso 2007-5979, ISSN electrónico 2448-5691. Responsable de la última actualización de este número: Isauro Uribe Pineda, Torre II de Humanidades 5º piso, Circuito Escolar, Ciudad Universitaria, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Fecha de la última actualización: 29 de junio de 2018.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura de los editores.
Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología se distribuye bajo los principios del Acceso Abierto no comercial, para más información al respecto véase la sección *Política de acceso abierto*.



Atribución-NoComercial (CC BY-NC 4.0 Internacional)

CONTENIDO / CONTENTS

Vol. 11, Núm. 21, julio-diciembre 2018 / doi: <http://dx.doi.org/10.22201/ceiich.24485691e.2018.21>

5 EDITORIAL / EDITORIAL

Gian Carlo Delgado Ramos
Editor

7 A 10 años del primer número de Mundo Nano. Un breve diagnóstico 10 years after the first issue of Mundo Nano. A brief diagnosis

Rogelio López Torres
Editor asociado

13 PRESENTACIÓN / PRESENTATION

Yanis Toledano Magaña, Rafael Vázquez Duhalt, Laura Acosta Torres
Editores invitados

ARTÍCULOS / ARTICLES

Nanotoxicología / Nanotoxicology

15 El mundo micro en el mundo nano: importancia y desarrollo de nanomateriales para el combate de las enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos The micro world in the nano world: Importance and development of nanomaterials for the fight against diseases caused by bacteria, protozoa and fungi

Felipe Padilla-Vaca, Claudia Leticia Mendoza-Macías, Bernardo Franco, Fernando Anaya-Velázquez, Patricia Ponce-Noyola, Alberto Flores-Martínez

29 Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados Mechanosynthesis and antimicrobial effect of nanostructured metal oxides

América Rosalba Vázquez-Olmos, Alejandro Luis Vega-Jiménez, Blanca Paz-Díaz

45 Acrílico termopolimerizable enriquecido con nanopartículas de cobre: evaluación antibacteriana y citotóxica Thermo-polymerizable acrylic enriched with copper nanoparticles: Antibacterial and cytotoxic evaluation

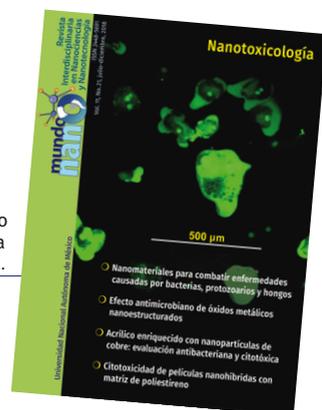
Liliana Argueta-Figueroa, Daniela Itzel Mesta-Pichardo, Nayely Torres-Gómez, O. Martínez-Alvarez, Ángel David Paulino-González, M. C. Arenas-Arocena

Diseño de portada: Angeles Alegre Schettino

Imagen: Yanis Toledano Magaña

Trofozoitos amibianos tratados con nanoclinoptilolita.

Correspondencia: Revista *Mundo Nano*,
Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades,
Torre II de Humanidades 5º piso, Ciudad Universitaria,
Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México.
Correo-e: mundonano@unam.mx



- 61 **Estudio de la citotoxicidad de películas nanohíbridas con matriz de poliestireno reciclado**
Study of the cytotoxicity of nanohybrid films with recycled polystyrene matrix
Alejandra Blanco-Hernández, René García Contreras, Paloma Serrano Díaz,
Genoveva Hernández-Padrón
- 73 **NanoZebra: de la edad de piedra a la edad nano y cómo un pez puede ayudarnos a navegar por ellas**
NanoZebra: From the stone age to the nano age and how a fish can help us navigate through them
Enrique Salas Vidal, Denhi Schnabel Peraza
- 85 **POLÍTICA EDITORIAL**

Editorial

Editorial

Gian Carlo Delgado Ramos*

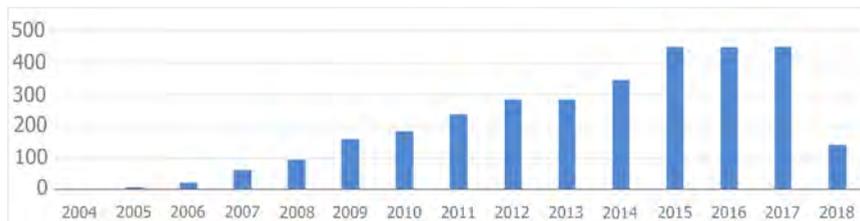
Editor

Este año *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se congratula en cumplir diez años como un proyecto institucional de carácter interdisciplinario, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Desde sus orígenes, el proyecto editorial apostó por la construcción de puentes, por un lado, entre las ciencias naturales, exactas y las ingenierías y, por el otro, entre las ciencias sociales y las humanidades. Hoy día, la revista se perfila como un espacio en el que se da seguimiento al estado del arte de las nanociencias y la nanotecnología en México, al publicar, avances de investigación incluyendo sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales así como de aspectos regulatorios. Como parte de este aniversario en este número se presenta un breve balance de los 10 años de *Mundo Nano*, por parte de Rogelio López Torres, editor asociado.

Considerando que desde el lanzamiento de la revista las aplicaciones nanotecnológicas han tomado un importante impulso, consolidándose ya como un frente tecnológico de relevancia, y que ante ello se perfila con creces la necesidad de evitar las implicaciones no deseadas al mismo tiempo que se impulsan los potenciales beneficios, se verifica una importante literatura científica avocada al estudio de los impactos que pueden tener los nanomateriales en la salud y el medio ambiente. Según *Scopus*, los artículos científicos en dicha área han ido en aumento al pasar de tan sólo 2 indexados en 2004, a 451 indexados en 2017 (véase la gráfica 1).

En este año, *Mundo Nano* da cuenta de la emergencia de esta importante temática y qué mejor que sea en el aniversario en el que se cumplen diez años.

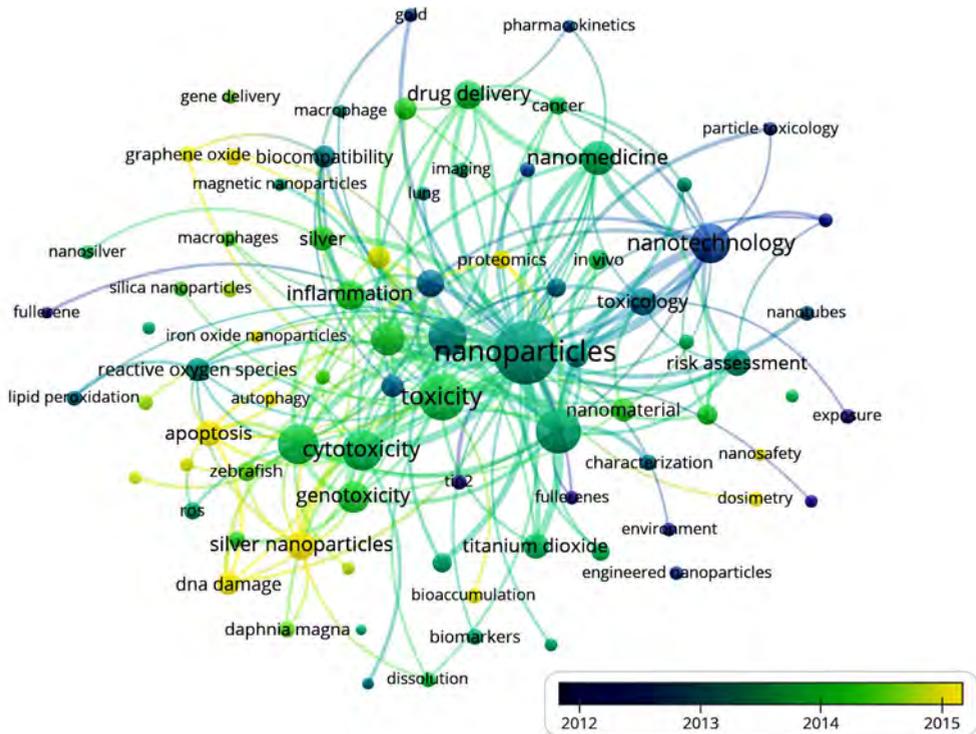
GRÁFICA 1. Número de artículos sobre nanotoxicología en *Scopus*.



Fuente: Elaboración propia con base en *Scopus*.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Ciudad de México, México.

FIGURA 1. Principales temas analizados en la literatura científica sobre nanotoxicología indexada en Scopus (con base en el grado de relación e intensidad de frecuencia de palabras).



Fuente: Elaboración propia con base en 3,158 artículos indexados en Scopus de entre 2004 y marzo de 2018. En azul intenso los artículos más antiguos y en amarillo los más recientes.

El dossier de los números 20 (enero-junio) y 21 (julio-diciembre) a cargo de tres editores invitados: Yanis Toledano Magaña (CNyN, UNAM), Rafael Vázquez Duhalt (CNyN, UNAM) y Laura Acosta Torres (ENES-León), presenta algunos de los principales esfuerzos que se están llevando a cabo en el país abordando cuestiones que van desde los efectos neurotóxicos y la activación del sistema inmune por nanopartículas, hasta cuestiones asociadas con el uso de materiales nanoestructurados en aplicaciones antimicrobianas. Las temáticas tratadas coinciden con aquellas que se están desarrollando en la literatura internacional donde el principal enfoque es la (cito y geno) toxicidad, esencialmente de nanopartículas, entre otros materiales nanoestructurados (véase la figura 1).

Como bien sostienen los editores invitados, el conjunto de trabajos conforman uno de los primeros balances de comunicación y divulgación del estado del arte de la nanotoxicología en el país. En ese sentido, invitamos a la comunidad científica a sumar esfuerzos con *Mundo Nano* para extender el estudio en este y otros temas.

A 10 años del primer número de *Mundo Nano*. Un breve diagnóstico

10 years after the first issue of *Mundo Nano*. A brief diagnosis

Rogelio López Torres*

Editor asociado

El primer número de *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se publicó en noviembre de 2008 y, con esta entrega, correspondiente al volumen 11, número 21, julio-diciembre de 2018, nuestra revista cumple 10 años. *Mundo Nano* es una publicación de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) que se va consolidando y constituye un referente importante en México. Surge por iniciativa de tres entidades académicas de la UNAM: el Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, el Centro de Ciencias Aplicadas y Desarrollo Tecnológico hoy Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología y el Centro de Nanociencias y Nanotecnología. Es un proyecto editorial que cuenta con el apoyo tanto de la Coordinación de la Investigación Científica como de la Coordinación de Humanidades de la UNAM, lo cual lo hace un ejercicio con clara vocación de vincular las ciencias y las humanidades, premisa fundamental en el abordaje interdisciplinario.

La importancia de esta enfoque epistémico y metodológico adquiere relevancia cuando surgen y se desarrollan tecnologías novedosas como la nanotecnología, que descubre, diseña, y produce nuevos materiales y procesos a escala nanométrica con características únicas. Estos materiales nanoestructurados o procesos nanohabilitados están revolucionando una gran cantidad de industrias en el mundo entero. Datos de Statnano precisan que, en 52 países operan 1,438 empresas con 7,286 productos nanohabilitados (product.statnano.com). Según Statnano, el grueso de productos NyN están en el mercado de EUA, seguido de lejos por el de China, Alemania, Suiza, Japón, Corea del Sur y Reino Unido. La mayoría de productos refiere a electrónicos, seguidos de aquellos para uso médico (sobre todo fármacos), cosméticos, materiales de construcción, aplicaciones medioambientales (sobre todo para el tratamiento y filtración de agua), de uso en la industria automotriz y en el avance de las energías renovables (product.statnano.com). En menor medida en alimentos, textiles, industria petrolera, electrodomésticos, agricultura, productos deportivos y de impresión.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Investigaciones Interdisciplinarias en Ciencias y Humanidades, Ciudad de México, México.

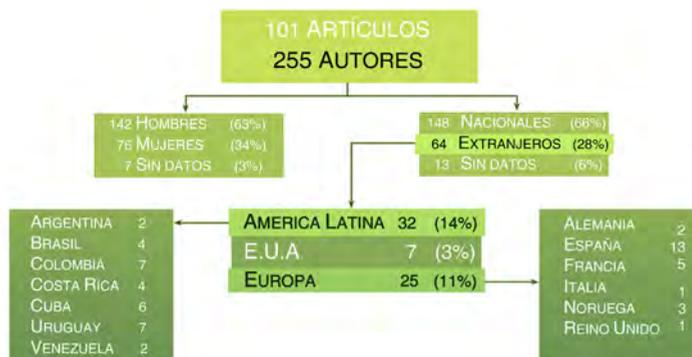
De cara a tal avance, se ha considerado por múltiples especialistas que México no puede rezagarse, de ahí que requiera impulsar el crecimiento y desarrollo de estas áreas del conocimiento. No obstante, a la par del estímulo, también es preciso conocer y evaluar el impacto y las implicaciones de esta tecnología en la sociedad; por ejemplo, en la economía, la salud y el medio ambiente, pero también en la propia construcción y avance del conocimiento y de la ética. *Mundo Nano* ha representado, en este sentido, un papel importante en la difusión del conocimiento y en la comunicación entre ciencia y sociedad.

Ya en el editorial del primer número se apuntaban los objetivos generales de la revista. Desde entonces, una de las primeras publicaciones en español que,

[...] surge de la inminente necesidad de impulsar un diálogo interdisciplinario de calidad sobre los avances reales, promesas e implicaciones de la nanotecnología con el objetivo de enriquecer la toma de decisiones nacionales referentes a la maximización y distribución de beneficios, la definición de responsabilidades y la minimización de costos innecesarios o indeseados. *Mundo Nano* busca colocarse en la vanguardia del debate científico-social al presentar avances y resultados de investigación de calidad de especialistas provenientes de las ciencias exactas, las ciencias sociales y las humanidades, del sector empresarial, de la esfera política [...]

Durante estos 10 años la revista se ha constituido en un valioso foro de análisis y discusión de las investigaciones en nanociencias y nanotecnología desarrolladas en las instituciones de educación superior y de investigación a lo largo y ancho del país, así como en otras latitudes. En ese sentido, es importante destacar también la colaboración de colegas e instituciones de otras regiones del mundo con las que hemos trabajado en torno a números especiales dedicados diversas temáticas. La revista publica artículos originales, dictaminados por pares académicos especialistas en la diversidad de aproximaciones y áreas de conocimiento que entrecruza “lo nano”. Hemos publi-

FIGURA 1. Artículos y autores en diez años y 16 números de *Mundo Nano*.



Fuente: *Mundo Nano*®.

FIGURA 2. Número de artículos y autores según el lugar de origen de su adscripción institucional.



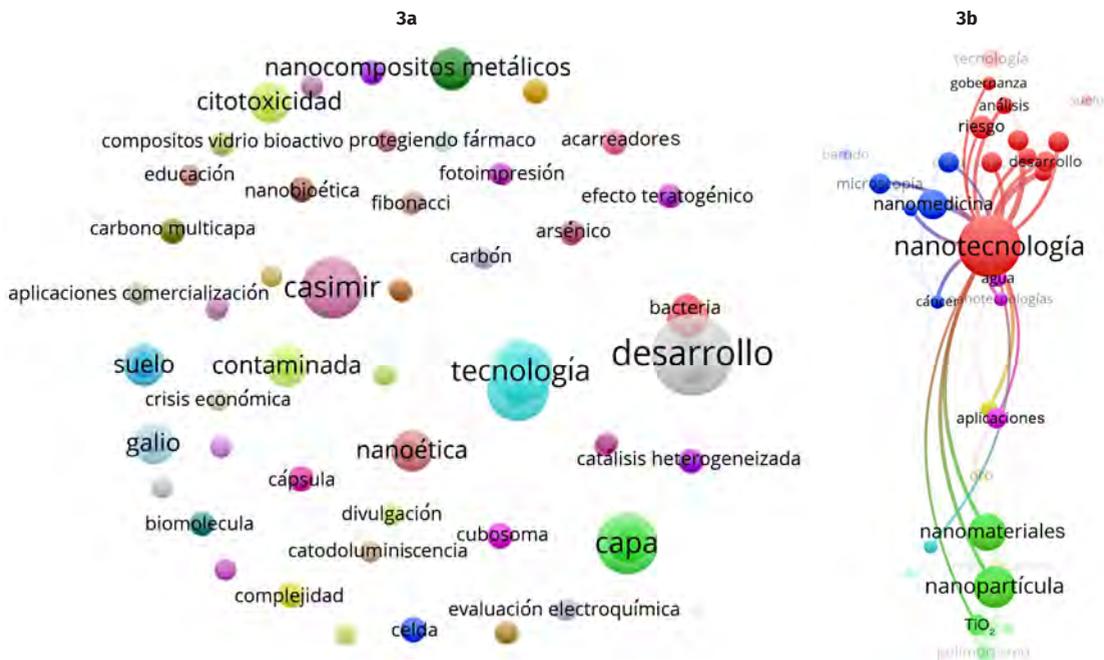
Fuente: *Mundo Nano*®. Los colores muestran la intensidad de autores por país mientras que los círculos azules indican el número de artículos.

cado 101 artículos de 225 autores (en 16 números de la revista), tanto de instituciones mexicanas, como de América Latina, EUA y de países europeos (véanse las figuras 1 y 2).

Los problemas que han sido analizados en las páginas de la revista incluyen temas como el agua, energía, nanomedicina y nanobiología, nanoeólica, fármacos, nanotoxicidad, patentes, aspectos de la gobernanza y ética, divulgación de la nanociencia, de los lineamientos y la normatividad de la nanotecnología, el desarrollo de las nanociencias y nanotecnología en Argentina, Brasil, Cuba y España, entre otras temáticas (figura 3a y 3b).

También hemos publicado, en dos números, el “Catálogo nacional de instituciones de investigación con actividades en nanociencias y nanotecnología” (vol. 9, núm. 16, enero-junio y núm. 17, julio-diciembre 2016). Para la integración de este catálogo, atendieron la convocatoria de *Mundo Nano* 28 sedes de educación superior, del sistema de centros públicos de investigación del CONACYT y organismos descentralizados, distribuidos en 13 entidades federativas, en este catálogo colaboraron 72 personas, 24 mujeres y 48 hombres. La pertinencia de elaborar este mapa nacional, que da cuenta del estado del arte de la investigación y de las actividades docentes (en licenciatura

FIGURA 3. Temáticas más abordadas en *Mundo Nano*.



Fuente: *Mundo Nano*®. La figura 3a muestra las temáticas más abordadas según las palabras clave de los artículos publicados en diez años. La figura 3b muestra la frecuencia y grados de asociación de tales palabras clave.

y posgrado) de las nanociencias y la nanotecnología, constituye un elemento fundamental de diagnóstico que permite orientar la generación de políticas públicas e institucionales para impulsar el desarrollo en estas áreas del conocimiento. Actualmente y derivado de tal esfuerzo se prepara un libro que conformará el tercer diagnóstico nacional sobre la NyN en México.¹

Mundo Nano también ha sido foro para redes como la Red Internacional 'José Roberto Leite' de Divulgación y Formación en Nanotecnología-NA-NODYF (volumen 4, número 2, julio-diciembre de 2011), así como de sociedades científicas, la Academia Mexicana de Catálisis fue editora invitada del

¹ Previamente, otros esfuerzos se han realizado. En 2008, la Secretaría de Economía y el Centro de Investigaciones en Materiales Avanzados del CONACYT publicaron el *Diagnóstico y Prospectiva de la Nanotecnología en México*. En 2014, la Red Temática de Nanociencias y Nanotecnología (Red NyN) del CONACYT, en alianza con Axis elaboraron la *Iniciativa para el desarrollo de la nanotecnología en México* la cual se soportó en un análisis situacional de las nanociencias y la nanotecnología en México cuyo cierre de análisis fue noviembre de 2013. El consorcio institucional detrás de *Mundo Nano*, denominado nanoUNAM, se suma a estos esfuerzos con la publicación, en 2018, de *Nanociencia y Nanotecnología en México: un balance de país*.

número 18 (enero-junio, 2017), dedicado justamente a analizar la investigación en catálisis en México y sus aplicaciones nano. En esa ocasión participaron 12 sedes académicas y de investigación y colaboraron 21 personas, 10 mujeres y 11 hombres de 5 entidades federativas. El Comité Editorial se ha fortalecido con la incorporación de nuevos colaboradores; también se ha integrado un Comité Científico que reúne entre ambos a 31 especialistas de diversas disciplinas, 6 mujeres y 25 hombres, con sede en 6 países.

En suma, podemos decir que, si bien son tres entidades universitarias las editoras de *Mundo Nano*, la creciente y valiosa participación de la comunidad científica nacional de las nanociencias y la nanotecnología ha sido quien en lo concreto ha enriquecido y fortalecido este proyecto editorial. A todos y todas, estamos agradecidos.

Aún queda mucho por hacer, especialmente de gestión editorial. En *Mundo Nano* estamos comprometidos en atender y cumplir nuevas disposiciones y requerimientos para mejorar día a día el posicionamiento y la proyección de la revista, aunque también es importante señalar que esta publicación ha construido un perfil propio, delineado por la producción científica: publicamos artículos originales de alta calidad académica sometidos a revisión por pares especializados, básicamente en el mundo de habla hispana. Se trata de una revista que ha tenido una importante función como *training journal*, pero también en la difusión del conocimiento interdisciplinar acerca del mundo nano.

Con este número se cierra su ciclo en versión impresa (aunque seguirá estando disponible bajo demanda) la cual tuvo un tiraje variante entre 500 y 300 ejemplares, muchos de los cuales se han distribuido gratuitamente a bibliotecas de universidades públicas y privadas, y centros de investigación interesados. En su formato digital, el cual en su nuevo ciclo será ampliamente mejorado, no ha visto más que aumentar sus visitas. Tan sólo de 2011 hasta 2015, el sitio de la revista fue visto en más de 43 mil ocasiones (aproximadamente), lo que equivale a más de 700 visitas mensuales, provenientes de México y otras partes del mundo. Entre los artículos más descargados destaca “Metodologías para la síntesis de nanopartículas: controlando forma y tamaño” (volumen 5, 2012) con más de 12 mil descargas. Mejoraremos pues cuestiones de gestión interna, criterios de política editorial y de política para autores, revisores y lectores, manejo de metadatos y marcaje XML, indexaciones, código de ética y mecanismos de detección de plagio, entre otros aspectos.

Hemos cumplido 10 años y agradecemos a nuestros autores, revisores, y lectores, al Comité Editorial, editores científicos que han colaborado y colaboran hoy día con la revista, así como a las autoridades universitarias por su apoyo durante todo este tiempo, en especial a las coordinaciones de Humanidades y de la Investigación Científica, así como a la Subdirección de Revistas Académicas y Publicaciones Digitales, de la Dirección General de Publicaciones y Fomento Editorial de la UNAM.

Presentación

Presentation

Yanis Toledano Magaña,* Rafael Vázquez Duhalt,* Laura Acosta Torres**
Editores invitados

La nanotecnología ha avanzado vertiginosamente alcanzando un nivel multi e interdisciplinario al interactuar con otras disciplinas, especialmente con la biomedicina, la fisicoquímica, la ciencia de materiales, y, en el área de las humanidades, con la bioética, por mencionar algunas. En este sentido, como ya lo señalábamos en el número anterior de *Mundo Nano*, el diseño de nuevos materiales a escala nanométrica puede generar potenciales riesgos considerando sus posibles aplicaciones.

La posibilidad de los efectos nanotoxicológicos es una preocupación tal que actualmente se está trabajando a nivel mundial en la estandarización de protocolos para la evaluación de la toxicidad de nanomateriales, así como en la generación de normas internacionales para el uso seguro de los mismos. En México, recientemente se ha conformado el Sistema Nacional de Evaluación Toxicológica de Nanomateriales (SINANOTOX), integrado por nueve laboratorios de diferentes instituciones de educación superior e investigación, que incluyen a la UNAM, al CINVESTAV, al ITESM, al CIATEJ, a la UASLP y a la UdeG. La conformación de SINANOTOX es un proyecto emblemático de la Red Temática de Nanociencias y Nanotecnología del CONACYT (www.nanored.org.mx). Por su parte, el Centro Nacional de Metrología (CENAM) avanza, en coordinación con los esfuerzos internacionales en curso, en la estandarización y normalización de la nanotecnología en el país.

Para cerrar el volumen 11 (2018) dedicado a la nanotoxicología, publicamos cinco artículos donde se incluyen aspectos como:

- El mundo micro en el mundo nano: importancia y desarrollo de nanomateriales para el combate de las enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos.
- Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados.
- Acrílico termopolimerizable enriquecido con nanopartículas de cobre: evaluación antibacteriana y citotóxica.
- Estudio de la citotoxicidad de películas nanohíbridas con matriz de poliestireno.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Ensenada, Baja California, México.

Ahora para correspondencia: (yanistoledano@cnyn.unam.mx).

** Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Guanajuato, México.

- NanoZebra: de la edad de piedra a la edad nano y cómo un pez puede ayudarnos a navegar por ellas.

Uno de los propósitos de *Mundo Nano* es presentar los avances recientes de las investigaciones realizadas en instituciones de investigación en México. El conjunto de trabajos presentados en los números 20 y 21, correspondientes al año 2018, conforman uno de los primeros balances de comunicación del estado del arte de la nanotoxicología en el país.

Breve semblanza de los editores invitados

Yanis Toledano Magaña

Química por la Facultad de Química de la UNAM (2010), obtuvo el grado de doctora en ciencias con mención honorífica por la División de Estudios de Posgrado del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM. En 2015, realizó una estancia posdoctoral en la Facultad de Química de la UNAM. Es catedrática CONACYT en el Centro de Nanociencias y Nanotecnología de la UNAM desde agosto de 2016 a la fecha, y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Participa de manera activa en la licenciatura en nanotecnología del Centro de Nanociencias y Nanotecnología, donde imparte cursos de sistemas biológicos y bioquímica. Sus líneas de investigación están relacionadas con la toxicidad y el uso de nanopartículas y compuestos de coordinación para el tratamiento de cáncer y enfermedades parasitarias. Colabora con grupos de investigación del Hospital General de México, Instituto Nacional de Pediatría, Instituto de Química UNAM, INMEGEN y UAEM.

Rafael Vázquez Duhalt

Realizó estudios de ingeniería química industrial en el Instituto Politécnico Nacional, estudios de maestría en química analítica del ambiente en la Universidad de Ginebra, en Suiza, y en ecología humana en el Centro Europeo de Ecología Humana. Obtuvo el grado de doctor en ciencias biológicas en la Universidad de Ginebra, en Suiza. Es investigador nacional, nivel III, desde el 2000. Editor-en-jefe de la revista científica internacional *Biocatalysis* (de Gruyter, Alemania) y es miembro de los comités editoriales de: *Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology* (desde 2006), *Applied Biochemistry and Biotechnology* (desde 2009), *PlosOne* (desde 2013). La empresa editorial Elsevier lo reconoció en el 2011 con el Premio Scopus al científico mexicano más citado en el área de ciencias agropecuarias y biotecnología. En el 2009, fue reconocido por la empresa de información científica Thomson Reuters, con el premio al artículo mexicano más citado en la década 1999-2009, en el área de microbiología.

Laura Susana Acosta Torres

Cirujana dentista por la Facultad de Odontología, UNAM en 2003, es doctora en ciencias con mención honorífica por la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM. En 2009, realizó una estancia posdoctoral en el Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, UNAM, Campus Juriquilla, Qro. Es profesora de carrera titular A, en la Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, desde octubre de 2015, es PRIDE C, y pertenece al Sistema Nacional de Investigadores, nivel I. Sus líneas de investigación están relacionadas con la obtención de nanopartículas para el desarrollo de biomateriales dentales nanoestructurados para la inhibición de microorganismos causantes de infecciones bucales. Responsable de la licenciatura en odontología de la ENES Unidad León, responsable del Área de Investigación en Nanoestructuras y Biomateriales del Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria y Coordinadora del Área de la Salud de la ENES Unidad León.

El mundo micro en el mundo nano: importancia y desarrollo de nanomateriales para el combate de las enfermedades causadas por bacterias, protozoarios y hongos

The micro world in the nano world: Importance and development of nanomaterials for the fight against diseases caused by bacteria, protozoa and fungi

Felipe Padilla-Vaca,*¹ Claudia Leticia Mendoza-Macías,*
Bernardo Franco,* Fernando Anaya-Velázquez,* Patricia Ponce-Noyola,*
Alberto Flores-Martínez*

ABSTRACT: In this paper we give an overview of the current applications of nanomaterials and nanocomposites in fields related to human health, specifically on applications to prevent the spread of pathogenic microorganisms (bacteria, protozoa and fungi) in a hospital environment through the use of nanotechnological approaches. In addition, we make a general description of how nanoparticles and nanocomposites can be effective against microorganisms resistant to conventional antibiotics. For the evaluation of the antimicrobial activity of various nanomaterials that are intended to be introduced to the market, various methods and procedures are followed according to international standards such as: International Organization for Standardization, American Association of Textile Chemists and Colorists, American Standard and Testing of Materials, Japanese Industrial Standards, among others.

KEYWORDS: infectious diseases, antimicrobial agents, antibiotic resistance, nanoparticles, nanocomposites.

RESUMEN: En este artículo damos una revisión general de las aplicaciones actuales de nanomateriales y nanocompuestos en campos relacionados con la salud humana, específicamente sobre las aplicaciones para prevenir la propagación de microorganismos patógenos (bacterias, protozoarios y hongos) en un ambiente hospitalario mediante el uso de enfoques nanotecnológicos. Además, hacemos una descripción general de cómo las nanopartículas y los nanocompuestos pueden ser efectivos contra microorganismos resistentes a los antibióticos convencionales. Para la evaluación de la actividad antimicrobiana de diversos nanomateriales que se pretenden introducir al mercado, se siguen diversos métodos y procedimientos de acuerdo con estándares internacionales tales como: International Organization for Standardization (iso), American Association of Textile Chemists and Colorists, American Standard and Testing of Materials, Japanese Industrial Standards, entre otros.

PALABRAS CLAVE: enfermedades infecciosas, agentes antimicrobianos, resistencia a los antibióticos, nanopartículas, nanocompuestos.

Recibido: 10 de noviembre de 2017.

Aceptado: 21 de marzo de 2018.

* Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Guanajuato, México.

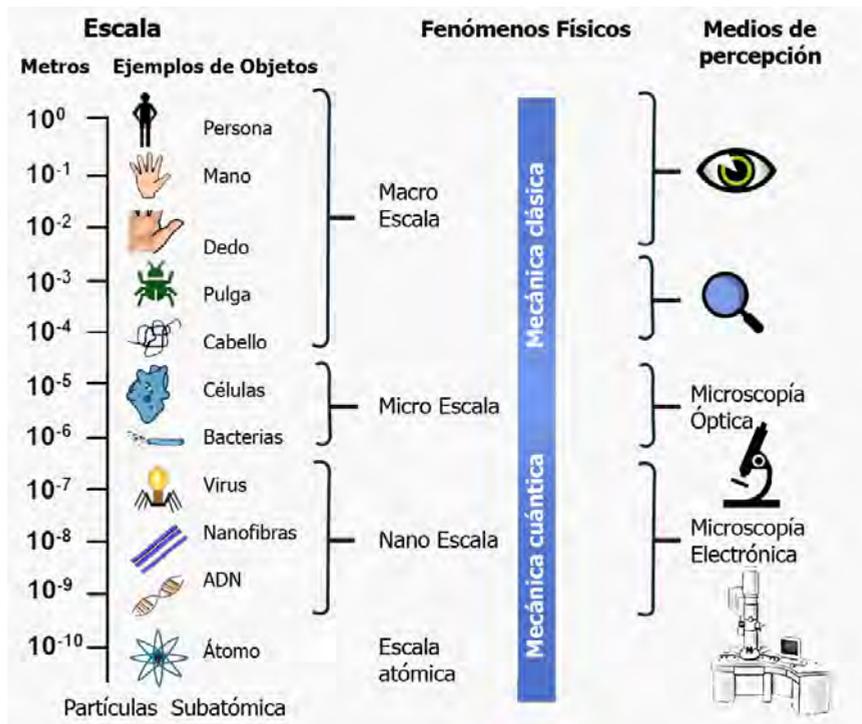
¹ Autor para correspondencia: (padillaf@ugto.mx).

Nanotecnología

La nanotecnología se define como el estudio de las propiedades de la materia en la escala nanométrica (figura 1), en particular se enfoca en las propiedades dependientes del tamaño del estado sólido de los materiales (Mulvaney *et al*, 2015). Se habla de nanotecnología cuando se puede hacer la manipulación de las propiedades de una molécula a la vez para obtener propiedades nuevas o diferentes de los materiales en escala macro o micro. Los fenómenos naturales en la escala macro obedecen a las leyes de la mecánica clásica, mientras que, entre más pequeños son los objetos, los fenómenos cuánticos predominan en el comportamiento de los nanomateriales (figura 1).

La nanotecnología ofrece la posibilidad de crear y diseñar nanopartículas (NPs) con requisitos específicos. Esta área ha sido ampliamente explorada por la química, la física, la biología, la medicina y las ingenierías, entre otras disciplinas. La nanotecnología tiene el potencial de optimizar procesos industriales, crear productos innovadores y aportar soluciones a problemáticas críticas para la sociedad. El término NP se refiere a partículas en donde

FIGURA 1. Representación gráfica de la escala nanométrica.



Fuente: Elaboración de los autores.

por lo menos una de sus dimensiones se encuentra entre 1 y 100 nanómetros (Auffan *et al.*, 2009). Recientemente, su síntesis y caracterización han sido de gran interés científico e industrial puesto que presentan un aumento exponencial de su área en comparación con su volumen, lo que repercute en la mejora de sus propiedades mecánicas, térmicas, ópticas y eléctricas, entre otras, en comparación con materiales micrométricos.

El uso de moléculas basadas en el carbono en diferentes combinaciones estructurales ha generado tubos (nanotubos), esferas (fulerenos) o superficies planas (grafeno), con constituyentes no sólo de carbono, sino también de metales, cerámicas y polímeros (Dresselhaus *et al.*, 2010). Existe una gran variedad de NPs dentro de las cuales destacan las nanofibras, nanoarcillas, nanoalambres, entre otros; además de NPs metálicas tales como plata, oro, cobre, titanio, zinc, y sus óxidos metálicos correspondientes en escala nanométrica, en donde sus características particulares dependen principalmente de su tamaño, forma, geometría y superficie (Fedlheim y Foss, 2001). En particular, la introducción de cargas nanométricas en matrices poliméricas sintéticas o naturales ha generado nanocompuestos con características físicoquímicas mejoradas con aplicaciones en el cuidado de la salud (España-Sánchez *et al.*, 2014; Luna-Hernández *et al.*, 2017).

Enfermedades infecciosas

A pesar del hecho de que vivimos en una era de tecnologías avanzadas e innovadoras para dilucidar mecanismos de enfermedades y el diseño molecular de nuevos medicamentos, las enfermedades infecciosas siguen siendo uno de los mayores desafíos relacionados con la salud en todo el mundo. Los principales inconvenientes para los agentes antimicrobianos convencionales son el desarrollo de resistencia farmacológica múltiple y los efectos secundarios adversos. El desarrollo de antibióticos no convencionales es una alternativa para prevenir la infección y combatir los microorganismos patógenos, incluyendo bacterias, hongos y protozoarios. En particular, varias clases de NPs antimicrobianas y nanocompuestos para el suministro de antibióticos han demostrado su eficacia para prevenir y tratar enfermedades infecciosas (Ae y Young, 2011).

Uno de los sitios de mayor riesgo para contraer una infección por microorganismos es dentro de un hospital, puesto que la susceptibilidad de los pacientes se incrementa por la exposición constante a los agentes infecciosos, los cuales, generalmente, son resistentes a los antibióticos convencionales. De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos y la Organización Mundial de la Salud, una infección intrahospitalaria (IHH) se define como la infección adquirida por pacientes dentro de un recinto de atención a la salud, la cual se encuentra ajena al motivo inicial de ingreso (Horan *et al.*, 1992). Hoy en día, muchos microorganismos son resistentes a uno o varios agentes antimicrobianos y hay estu-

dios que indican que el uso indiscriminado de estos promueve la transferencia de la información genética permitiéndoles a las bacterias resistir a estos fármacos (Jutkina *et al.*, 2017). Aproximadamente, entre un 5 y 10 % de los pacientes que ingresan a un hospital adquieren una IIH, de los cuales el 5 % fallecen por la misma causa, ocasionada principalmente por bacterias tales como *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* entre otras (Melzer *et al.*, 2003).

Las IIHs por protozoarios parásitos son relativamente pocas en comparación con los otros agentes infecciosos, afectando principalmente a pacientes inmunocomprometidos; dentro de éstos tenemos: *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* y *Cryptosporidium* spp. Sin embargo, presentan altas tasas de prevalencia y amplia distribución universal, principalmente en las regiones tropicales y subtropicales. A pesar del incremento de recursos terapéuticos eficaces y del establecimiento de programas de control, sobre todo en la población infantil (www.cdc.gov/parasites/es/about.html; Short *et al.*, 2017). Es importante la reevaluación de las pautas de tratamiento y desarrollo de nuevos fármacos debido a la creciente resistencia de los parásitos, aunque otros factores también contribuyen a este fenómeno (Ponte-Sucre *et al.*, 2017).

Estudios epidemiológicos indican que el número de infecciones fúngicas sistémicas ha aumentado significativamente durante las últimas décadas, generando importantes problemas de salud pública por lo cual es una necesidad desarrollar agentes novedosos y eficientes contra las especies que causan las micosis (Havlickova *et al.*, 2008). *Candida albicans* es un hongo que afecta al ser humano y uno de los más importantes dentro de las IIH (Melzer *et al.*, 2003), pero también hay una gran variedad de hongos que afectan a los animales y a las plantas.

Desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos

Bacterias

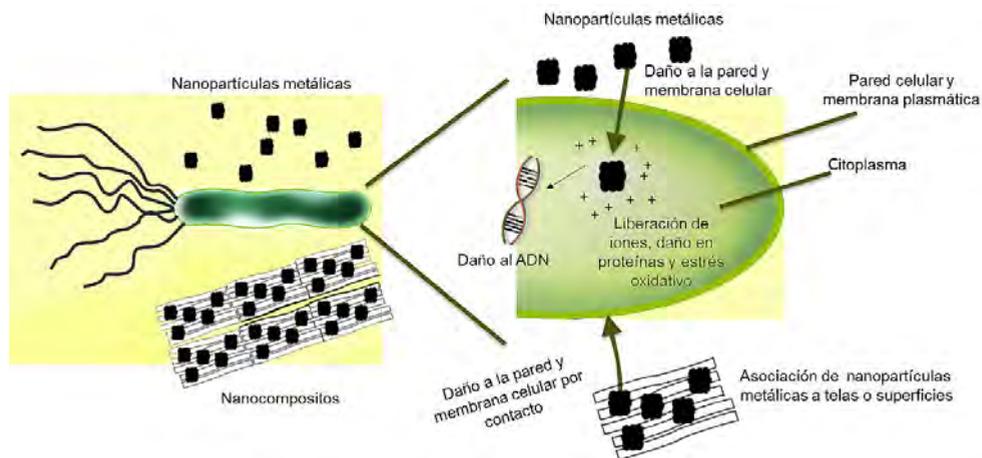
La nanotecnología se ha utilizado cada vez más para aplicaciones médicas y es de gran interés su enfoque para matar o reducir la actividad de numerosos microorganismos. En la última década, se ha comenzado a explotar el potencial tecnológico de las NPs como microbicidas o acarreadores de fármacos para que lleguen de manera rápida y eficaz al sitio blanco de acción. En los últimos 20 años se han publicado más de 5 mil artículos sobre la actividad antimicrobiana de las NPs y nanocompuestos, de los cuales más del 80% son sobre bacterias (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed).

Las NPs metálicas han demostrado poseer propiedades bacteriostáticas y bactericidas asociadas con un incremento en el área de contacto, aumentando sus actividades físicas y químicas, siendo consideradas como los nuevos agentes antimicrobianos de nueva generación (Seil y Webster, 2012). La estructura física de una NP y la forma en que interactúa y penetra en las bacterias parece proporcionar mecanismos bactericidas únicos. Se han publicado

un buen número de trabajos enfocados en determinar el mecanismo antibacteriano, empleando NPs metálicas de diferente tamaño y forma, varias especies de bacterias patógenas y no patógenas, y con diferentes enfoques experimentales, siendo las NPs de plata las más empleadas. Sin embargo, en los últimos años el uso de NPs de cobre se está incrementando por su alta actividad antimicrobiana y por su menor costo que la plata (España-Sánchez *et al.*, 2014). Los estudios se han enfocado en analizar las etapas tempranas (España-Sánchez *et al.*, 2017) y tardías del daño en las bacterias ocasionado por las NPs metálicas (Vimbela *et al.*, 2017).

Las NPs metálicas inician el proceso antibacteriano a través del contacto con la pared celular bacteriana mediante interacciones electrostáticas, liberando iones que alteran la permeabilidad de la bacteria, favoreciendo la penetración de las NPs y su posterior interacción con biomoléculas y componentes intracelulares (Morones *et al.*, 2005). Estudios recientes han demostrado que las NPs metálicas además de causar daños estructurales en la membrana celular, generan especies reactivas de oxígeno (ROS) (Wang *et al.*, 2014) que provocan daño al material genético de los microorganismos, afectando el proceso de replicación. Los iones metálicos de las NPs interactúan con la carga negativa de las proteínas con las que forma complejos afectando su función (Lok *et al.*, 2006) e interfieren con la fosforilación de proteínas (Shrivastava *et al.*, 2007). Las NPs metálicas también producen la peroxidación de lípidos dañando la integridad de la membrana celular por estrés oxidativo (Tedesco *et al.*, 2010) (figura 2). Finalmente, el efecto antibacteriano es la sumatoria de diferentes factores, dentro de los cuales destacan la naturaleza química de las NPs, su morfología, el proceso de liberación de iones en su superficie y las diferencias en la estructura celular bacteriana.

FIGURA 2. Mecanismo de acción de las nanopartículas sobre células bacterianas.



Fuente: Elaboración de los autores.

Las NPs de Cu y Ag han mostrado gran actividad antibacteriana sobre cepas de *S. aureus* y *P. aeruginosa* sensibles o multirresistentes a antibióticos convencionales (González-Vargas *et al.*, 2017). La incorporación de NPs metálicas en polímeros con propiedades antimicrobianas, tales como la plata y el cobre entre otras, ha permitido obtener nanocompuestos capaces de prevenir el crecimiento y la propagación de microorganismos, siendo las NPs de plata las cargas nanométricas más empleadas en polímeros sintéticos (España-Sánchez *et al.*, 2014) y naturales (Luna-Hernández *et al.*, 2017). Asimismo, las NPs son eficientes en la ruptura de estructuras de resistencia conocidas como biopelículas, compuestas por células muertas, ADN, proteínas y un polisacárido extracelular que incrementa la resistencia de los microorganismos a los antibióticos convencionales y a las defensas del hospedero (Kim, 2016). También se han descrito NPs que liberan fármacos de actividad antibacteriana bajo ciertos estímulos (Chiang *et al.*, 2015).

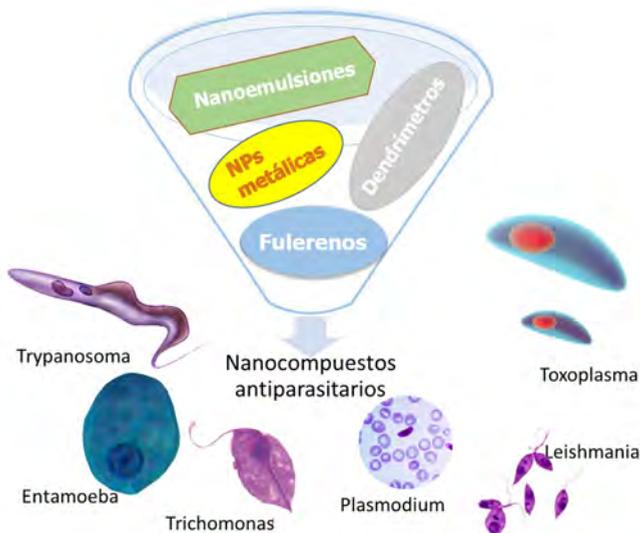
Protozoarios

Entre la variedad de seres vivos, los protozoarios se caracterizan por ser microorganismos unicelulares eucarióticos con capacidad para sobrevivir en diferentes ambientes. Existen aquellos adaptados a vivir en condiciones aeróbicas y los que pueden hacerlo en condiciones anaeróbicas. La mayoría son de vida libre, pero algunos son comensales y otros pueden ser patógenos para el ser humano o para animales, por lo que se han diseñado NPs o nanocompuestos para su aplicación en el ámbito clínico o veterinario. Aunque el número de reportes es reducido, se han realizado diversas investigaciones sobre el uso de las NPs metálicas o nanocompuestos sobre los protozoarios (figura 3).

Se han probado NPs de plata que mostraron actividad antiamebiana en contra de trofozoítos de *Acanthamoeba castellanii*, responsable de la encefalitis y queratitis en el humano. Las nanopartículas de dicho elemento preparadas en un extracto de una planta, mostraron 100% de inhibición del parásito con una concentración de 50 µg/ml (Borase *et al.*, 2013). Las NPs de selenio, biosintetizadas por *Bacillus* sp., mostraron buena actividad en contra de *Leishmania major*. También se han probado NPs de óxido de zinc sobre la misma especie de *Leishmania*, mostrando que son citotóxicas para este parásito (Akbari *et al.*, 2017). Se ha estudiado el efecto de NPs de plata sobre *Giardia* en ratas infectadas con este parásito, obteniéndose buenos resultados después de evaluar el número de quistes/trofozoítos en las heces (Said *et al.*, 2012). Por otro lado, se observó buena actividad de NPs de oro, plata o platino sobre *Toxoplasma gondii* (Benelli, 2018). Asimismo, se investigó el efecto de las NPs de plata u óxido de cobre sobre *Entamoeba histolytica* y *Cryptosporidium parvum*, encontrándose alta actividad inhibitoria (Saad *et al.*, 2015).

También se han investigado los efectos de NPs de plata u oro preparadas a partir de extractos de plantas sobre *Leishmania*, observándose que las primeras tuvieron una IC50 de 4.37 µg/ml y las segundas de 5.29 µg/ml, respectivamente (citado por Aderibigbe, 2017).

FIGURA 3. Tipos de nanopartículas para combatir las infecciones por parásitos protozoarios.



Fuente: Elaboración de los autores.

Además del efecto antiparasitario de las NPs metálicas, también se ha aplicado la nanotecnología a fármacos antiparasitarios ya descritos, desarrollando preparados en forma de NPs para evaluar su efecto sobre los parásitos. Se analizaron NPs de benznidazol sobre varios estadios de vida de *Trypanosoma cruzi* y sobre la evolución de la infección experimental en ratones, obteniéndose buenos resultados en ambos casos (Scalise *et al.*, 2016). En un estudio posterior, se encontró que tales nanopartículas en un modelo similar de 30 días de evolución, se logró una inhibición del 60% a una concentración de 25 mg/kg/día (Rial *et al.*, 2017). Con respecto a *Plasmodium falciparum*, las NPs de plata tuvieron mayor actividad que la cloroquina; la IC50 fue de aproximadamente 50 µg/ml tanto en cepas sensibles como en resistentes a dicho fármaco (citado por Aderibigbe, 2017).

Las NPs poliméricas como nanocápsulas y nanoesferas se han aplicado como sistemas acarreadores o de liberación controlada y/o dirigida de fármacos. En uno de los estudios la artemisinina se encapsuló en NPs de ácido poliláctico o poliglicólico, que fueron eficaces para eliminar los parásitos de *Leishmania donovani* de macrófagos de ratón *in vitro*, mientras que en otro enfoque el sulfato de paromomicina fue introducido en NPs de lípidos sólidos y fue efectivo en ratones infectados con *Leishmania* (Akbari *et al.*, 2017). Otros nanomateriales que se han investigado sobre parásitos, han sido los nanotubos de carbonos, con multicapas, los cuales tuvieron un efecto letal sobre los trofozoítos de *E. histolytica* usando concentraciones de 100 µg por cada 100,000 amibas (Elias y cols., 2007).

Hongos

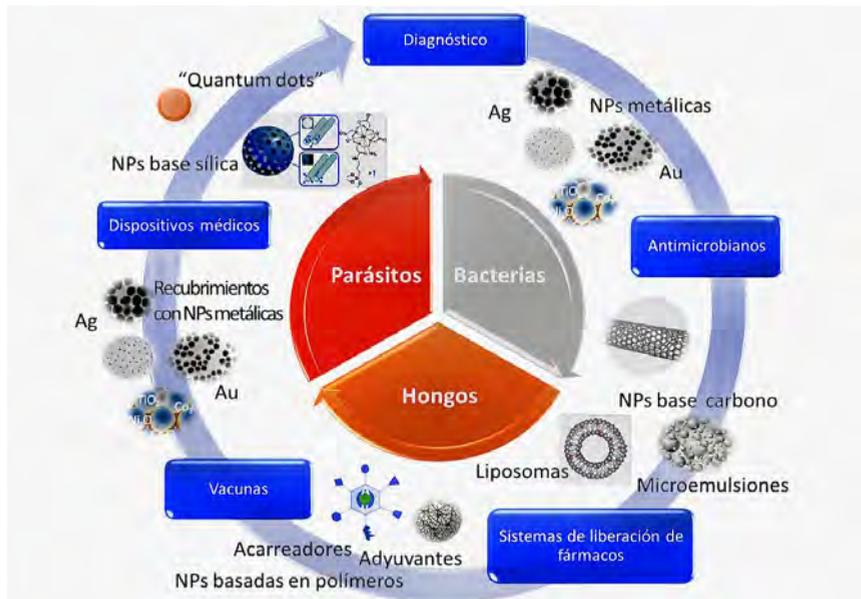
En el caso de los hongos, organismos que pueden atacar a plantas o al humano, es de interés el diseño de nanomateriales que funcionen como antifúngicos o que prevengan posibles infecciones por estos microorganismos, pues son muy difíciles de eliminar cuando atacan al huésped. Uno de los hongos patógenos oportunistas del humano es la levadura del género *Candida*, que causa la candidiasis, siendo las especies *C. albicans*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata* las principales causantes de esta enfermedad. Se ha descrito que bioconjugados de NPs de oro presentan alta actividad antifúngica contra *C. albicans* y *Saccharomyces cerevisiae* (Das *et al.*, 2009). NPs de plata y oro son potentes antimicóticos contra levaduras patógenas oportunistas (*Candida* y *Cryptococcus*) y dermatofitos (*Microsporum* y *Trichophyton*) a concentraciones que no resultaron tóxicas para queratinocitos en cultivo (Rónavári *et al.*, 2018). La mezcla del fungicida Trihexad 700 WP con NPs de plata conjugadas con quitosano presentó un efecto fungicida sinérgico contra *Pyricularia oryzae*, el hongo que ataca al arroz (Pham *et al.*, 2018). Las NPs de cobre también tienen efecto sobre diferentes levaduras no patógenas (*S. cerevisiae*) y patógenas (*Candida*), observándose que, al comparar la dosis letal media, los hongos patógenos fueron menos sensibles (Islas-Robles, 2013). Esta menor susceptibilidad está relacionada con la expresión de la cobretioneína que tiene la función de quelar el cobre intracelular modulando sus efectos tóxicos (Lerch, 1980). La actividad de las metalotioneínas es un mecanismo de detoxificación para diferentes metales pesados (Hamer, 1986) que podría incrementar las dosis tóxicas de NPs metálicas para levaduras.

Estrategias para combatir a los microorganismos patógenos usando la nanotecnología

Los nanocompuestos con nuevas propiedades fisicoquímicas tienen una amplia gama de aplicaciones, como son la incorporación de componentes biológicos (como las enzimas) o bien incorporando NPs metálicas con aplicaciones en la industria alimenticia y de empaquetamiento de perecederos, en la industria de textiles, en materiales quirúrgicos y recientemente con un potencial para combatir enfermedades (Wu *et al.*, 2017). Las NPs y nanomateriales, no sólo tienen impacto como antimicrobianos, también en sistemas de liberación de fármacos, como acarreadores y adyuvantes para vacunas, recubriendo dispositivos médicos y en el diagnóstico de los patógenos (figura 4).

Las NPs se pueden funcionalizar para facilitar la administración de medicamentos antimicrobianos, superando así algunas de las limitaciones de los agentes terapéuticos. En los últimos años, la encapsulación de fármacos en los sistemas de NPs ha surgido como una alternativa innovadora y prometedora que mejora la eficacia terapéutica y minimiza los efectos secundarios indeseables de los medicamentos (Zhang *et al.*, 2010). La síntesis verde de

FIGURA 4. Uso de nanomateriales como antimicrobianos y en diferentes aplicaciones para el combate de las infecciones microbianas.



Fuente: Elaboración de los autores.

NPs metálicas y su incorporación a sistemas con fármacos ha permitido obtener efectos sinérgicos sobre los microorganismos (Pham *et al.*, 2018).

La importancia e impacto de las enfermedades causadas por microorganismos hace imperativo desarrollar sistemas para el diagnóstico temprano y la contención de éstas. En vista de la urgencia de diagnósticos sensibles, específicos, robustos y rápidos, se han realizado numerosos avances en el área de diagnóstico. Uno de los enfoques es utilizar nanomateriales para lograr la detección de agentes infecciosos, incluso en medios complejos como la sangre y la orina. Se han abordado varias estrategias para el diagnóstico de parásitos en el laboratorio, las cuales aún se encuentran a nivel experimental y pueden extrapolarse a otros microorganismos.

Un método inmunológico ha sido el acoplamiento de anticuerpos anti-oquiste con fosfatasa alcalina sobre NPs de oro para detectar a *Cryptosporidium parvum* (Benelli, 2018). Asimismo, NPs de silicio fluorescentes con capacidad para unirse a la proteína A y un anticuerpo monoclonal anti-amiba fueron usadas para detectar trofozoítos de *E. histolytica* por medio de microscopía de fluorescencia indirecta (Hemadi *et al.*, 2015). En otros estudios, NPs de oro funcionalizadas se conjugaron con cuatro sondas de oligonucleótidos para detectar el DNA circular del cinetoplasto de *Leishmania* spp. en muestras clínicas, mientras que otra alternativa para el mismo parásito ha sido la detección de productos de PCR usando NPs de oro y flujo lateral de

ácidos nucleicos (Akbari *et al.*, 2017). Recientemente, se ha reportado un biosensor para *E. histolytica* que detecta un amplicón marcado con digoxigenina conjugado a NPs de oro (Foo *et al.*, 2017). En el ámbito de la prevención, las vacunas también son prometedoras pues están en desarrollo sistemas nanométricos para *Plasmodium* y *Leishmania* que actúan como adyuvantes o acarreadores de antígenos (Benelli, 2018).

Todavía no es posible evaluar la utilidad real de todas estas nuevas tecnologías usando a las NPs, pero se espera comparar en el futuro con los métodos de referencia inmunológicos o moleculares ya existentes. Las ventajas y utilidad de usar NPs acopladas a otras moléculas y poder usarlas para, a su vez, detectar proteínas o ácidos nucleicos, en vez de anticuerpos, fluoróforos, etc., es que se aumenta la sensibilidad de la detección, se reduce el costo y se facilita su uso en diferentes condiciones. A pesar de que recientemente se han desarrollado diferentes metodologías para la evaluación antimicrobiana de NPs y su interacción con microorganismos, es importante considerar todos los procesos celulares involucrados y sus posibles efectos tóxicos al interactuar con organismos vivos, por lo que el estudio de la toxicidad de los nanomateriales representa un importante aporte científico (Sharifi *et al.*, 2012). La regulación y cuestiones bioéticas sobre el uso de nanomateriales son temas de especial relevancia que requieren una revisión exhaustiva por especialistas en dichas áreas.

Evaluación de la actividad antimicrobiana de nanocompuestos

Se han establecido una variedad de técnicas de microbiología clásica para evaluar la viabilidad de las bacterias y la eficacia de las NPs como agentes antibacterianos. Sin embargo, para la evaluación de la actividad antimicrobiana de diversos nanomateriales que se pretenden introducir al mercado, se siguen diversos métodos y procedimiento de acuerdo con estándares internacionales tales como: International Organization for Standardization (ISO), American Association of Textile Chemists and Colorists (AATCC), American Standard and Testing of Materials (ASTM), Japanese Industrial Standards (JIS), entre otros. Dependiendo de la naturaleza del compuesto nanoestructurado y de su potencial aplicación, se siguen protocolos para validar su actividad antimicrobiana. De esta manera, existen protocolos para plásticos, metales (JIS Z 2801) y telas (AATCC-100-2012/ISO105-C06) entre otros, para lo cual se emplean bacterias u hongos de referencia (ATCC). La principal diferencia entre los protocolos es el inóculo del microorganismo, temperatura, tiempo de incubación y medio de cultivo.

Referencias

- Ae J., Huh, Young, J., Kwon (2011). Nanoantibiotics: A new paradigm for treating infectious diseases using nanomaterials in the antibiotics resistant era. *Journal of Controlled Release*, 156: 128-45. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2011.07.002>
- Aderibigbe, B. A. (2017). Metal-based nanoparticles for the treatment of infectious diseases. *Molecules*, 22: 1370. <https://doi.org/10.3390/molecules22081370>
- Akbari, M., Oryan, A., Hatam, G. (2017). Application of nanotechnology in treatment of leishmaniasis: A review". *Acta Tropica*, 17: 86-90. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.04.029>
- Auffan, M., Rose, J., Bottero, J.-Y., Lowry, G. V., Jolivet, J.-P., Wiesner, M. R. (2009). Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nat. Nanotechnol.*, 4: 634-641. <https://doi.org/10.1038/nnano.2009.242>
- Benelli, G. (2018). Gold nanoparticles – against parasites and insect vectors. *Acta Tropica* 178: 73-80. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2017.10.021>
- Borase, H. P., Patil, C. D., Sauter, I. P., Rott, M. B., Patil, S. V. (2013). Amoebicidal activity of phytosynthesized silver nanoparticles and their in vitro cytotoxicity to human cells. *FEMS Microbiol Lett.*, 345: 127-131. <https://doi.org/10.1111/1574-6968.12195>
- Chiang, W. L., Lin, T. T., Sureshbabu, R., Chia, W. T., Hsiao, H. C., Liu, H. Y., Yang, C. M., Sung, H. W. (2015). A rapid drug release system with a NIR light-activated molecular switch for dual-modality photothermal/antibiotic treatments of subcutaneous abscesses. *J. Control Release*, 10(99): 53-62. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2014.12.011>
- Das, S. K., Das, A. R., Guha, A. K. (2009). Gold nanoparticles: Microbial synthesis and application in water hygiene management. *Langmuir*, 25: 8192-8199. <https://doi.org/10.1021/la900585p>
- Dresselhaus, M. S., Jorio, A., Hofmann, M., Dresselhaus, G., Saito, R. (2010). Perspectives on carbon nanotubes and graphene Raman spectroscopy. *Nano Lett.*, 10: 751-58. <https://doi.org/10.1021/nl904286r>
- Eliás A. L., Carrero-Sánchez, J. C., Terrones, H., Endo, M, Lacleite, J. P., Terrones, M. (2007). Viability studies of pure carbon- and nitrogen-doped nanotubes with *Entamoeba histolytica*: From amoebicidal to biocompatible structures. *Small*, 3: 1723-1729. <https://doi.org/10.1002/sml.200700331>
- España-Sánchez, B. L., Avila-Orta, C. A., Padilla-Vaca, F., Neira-Velazquez, M. G., González-Morones, P., Rodríguez-González, J.A., Hernández-Hernández, E., Rangel-Serrano, A., Díaz-Barriga E., Yate, L., Ziolo, R. F. (2014). Enhanced antibacterial activity of melt processed poly(propylene) Ag and cu nanocomposites by argon plasma treatment. *Plasma Process. Polym.*, 11, 353-365. <https://doi.org/10.1002/ppap.201300152>
- España-Sánchez, B. L., Avila-Orta, C. A., Padilla-Vaca, F., Barriga-Castro, E. D., Soriano-Corral, F., González-Morones, P., Ramírez-Wong, D., Luna-Bárceñas, G. (2017). Early stages of antibacterial damage of metallic nanoparticles by

- TEM and STEM-HAADF. *Current Nanoscience*, 13: 1-8.
<https://doi.org/10.2174/2468187307666170906150731>
- Fedlheim, D. L., Foss, C. A. (2001). *Metal nanoparticles: Synthesis, characterization, and applications*. Nueva York, Basilea: CRC Press, 352 pp.
- Foo, P. C., Chan, Y. Y., Mohamed, M., Wong, W. K., Nurul Najian, A. B., Lim, B. H. (2017). Development of a thermostabilised triplex LAMP assay with dryreagent four target lateral flow dipstick for detection of *Entamoeba histolytica* and non-pathogenic *Entamoeba* spp. *Anal Chim Acta*, 966: 71-80.
<https://doi.org/10.1016/j.aca.2017.02.019>
- González-Vargas N. C., Mendoza-Macias C. L., Medina-Navarro L. G., Rangel-Serrano A., Padilla-Vaca L. F. (2017). Actividad antibacteriana de nanopartículas metálicas sobre bacterias resistentes a antibióticos convencionales. *Jóvenes en la ciencia. Revista de divulgación científica*, 3(2): 913-917. Verano de la Investigación Científica, Guanajuato, México.
- Havlickova, B., Czaika, V. A., Friedrich, M. (2008). Epidemiological trends in skin mycoses worldwide. *Mycoses*, 51: 2-15.
<https://doi.org/10.1111/j.1439-0507.2008.01606.x>
- Hamer D. H. (1986) Metallothionein. *Annu. Rev. Biochem.* 55: 913-951.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bi.55.070186.004405>
- Hemadi, A., Ekrami, A., Ormazdi, H., Meamar, A. R., Akhlaghi, L., Samarbaf-Zadeh, A.R., Razmjou, E. (2015). Bioconjugated fluorescent silica nanoparticles for the rapid detection of *Entamoeba histolytica*. *Acta Trop.* 145: 26-30.
<https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2015.02.008>
- Horan, T., Gaynes, R., Martone, W., Jarvis, W., Graceemori, T. (1992). CDC definitions of nosocomial surgical site infections: A modification of CDC definitions of surgical wound infections. *Am. J. Infect. Control*, 20: 271-274.
[https://doi.org/10.1016/S0196-6553\(05\)80201-9](https://doi.org/10.1016/S0196-6553(05)80201-9)
- Islas Robles, A. (2013) Estudio de la inducción de la resistencia a cobre en cepas del género *Candida*. Tesis DCNE, Universidad de Guanajuato.
- Jutkina, J., Marathe, N.P., Flach, C.F., Larsson, D.G.J. (2017) Antibiotics and common antibacterial biocides stimulate horizontal transfer of resistance at low concentrations. *Sci Total Environ.* 4; 616-617: 172-178.
<https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.10.312>
- Kim, M. H. (2016). Nanoparticle-based therapies for wound biofilm infection: Opportunities and challenges. *IEEE Trans Nanobioscience*, 15(3): 294-304.
<https://doi.org/10.1109/TNB.2016.2527600>
- Lerch K. (1980). Copper metallothionein, a copper-binding protein from *Neurospora crassa*. *Nature*, 284: 368-370. <https://doi.org/10.1038/284368a0>
- Lok C., Chen, R., He, Q., Yu, W., Sun, H., Tam, P., Chiu, J., Che, C. (2006). Proteomic analysis of the mode of antibacterial action of silver nanoparticles. *J. Proteome Res.*, 5: 916-924. <https://doi.org/10.1021/pr0504079>
- Luna-Hernández, E., Cruz-Soto, M. E., Padilla-Vaca, F., Mauricio-Sánchez, R. A., Ramirez-Wong, D., Muñoz, R., Granados-López, L., Ovalle-Flores, L. R., Menchaca-Arredondo, J. R., Hernández-Rangel, A., Prokhorov E., García-Rivas, J. L., Es-

- paña-Sánchez, B. L., Luna-Bárceñas, G. (2017). Combined antibacterial/tissue regeneration response in thermalburns promoted by functional chitosan/silver nanocomposites. *International Journal of Biological Macromolecules*, 105(Pt 1): 1241-1249. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.159>
- Melzer, M., Eykyn, S. J., Gransden, W. R., Chinn, S. (2003) Is methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* more virulent than methicillin-susceptible *S. aureus*? A comparative cohort study of British patients with nosocomial infection and bacteremia. *Clin. Infect.*, 37: 1453-1460. <https://doi.org/10.1086/379321>
- Morones, J. R., Elechiguerra, J. L., Camacho, A., Holt, K., Kouri, J. B., Ramírez, J. T., Yacaman, M. J. (2005). The bactericidal effect of silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 16: 2346-2353. <https://doi.org/10.1088/0957-4484/16/10/059>
- Mulvaney, P. (2015). Nanoscience vs nanotechnology—defining the field. *ACS Nano*, 24, 9(3): 2215-7. <https://doi.org/10.1021/acs.nano.5b01418>
- Pham D. C., Nguyen T. H., Ngoc U. T., Le N. T., Tran T. V., Nguyen D. H. (2018). Preparation, characterization and antifungal properties of chitosan-silver nanoparticles synergize fungicide against *Pyricularia oryzae*. *J Nanosci Nanotechnol.*, 1, 18(8): 5299-5305. <https://doi.org/10.1166/jnn.2018.15400>
- Ponte-Sucre, A., Gamarro, F., Dujardin, J. C., Barrett, M. P., López-Vélez, R., García-Hernández, R., Pountain, A. W., Mwenechanya, R., Papadopoulou, B. (2017). Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. *PLoS Negl Trop Dis.*, 14, 11(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006052>
- Rónavári, A., Igaz N., Gopisetty, M. K., Szerencsés, B., Kovács, D., Papp C., Vágvölgyi, C., Boros, I. M., Kónya, Z., Kiricsi, M., Pfeiffer, I. (2018). Biosynthesized silver and gold nanoparticles are potent antimycotics against opportunistic pathogenic yeasts and dermatophytes. *Int J Nanomedicine*, 1(13): 695-703. <https://doi.org/10.2147/IJN.S152010>
- Saad, H. A., Soliman, M. I., Azzam, A. M., Mostafa, B. (2015). Antiparasitic activity of silver and copper oxide nanoparticles against *Entamoeba histolytica* and *Cryptosporidium parvum* cysts. *J Egypt Soc Parasitol*, 45: 593-602. <https://doi.org/10.12816/0017920>
- Said, D. E., Elsamad, L. M., Gohar, Y. M. (2012). Validity of silver, chitosan, and curcumin nanoparticles as anti-Giardia agents. *Parasitol Res.*, 111: 545-554. <https://doi.org/10.1007/s00436-012-2866-1>
- Scalise, M. L., Arrúa, E. C., Rial, M. S., Esteva, M. I., Salomon, C. J. (2016). Promising efficacy of benzimidazole nanoparticles in acute *Trypanosoma cruzi* Murine model: *in-vitro* and *in-vivo* studies. *Am J Trop Med Hyg.*, 95: 388-393. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.15-0889>
- Seil, J. T., Webster, T. J. (2012). Antimicrobial applications of nanotechnology: Methods and literature. *Int. J. Nanomedicine*, 7: 2767-2781. <https://doi.org/10.2147/IJN.S24805>
- Sharifi, S., Behzadi, S., Laurent, S., Forrest, M. L., Stroeve, P., Mahmoudi, M. (2012). Toxicity of nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 41: 2323-2343. <https://doi.org/10.1039/C1CS15188F>
- Short, E. E., Caminade, C., Thomas, B. N. (2017). Climate change contribution to the

- emergence or re-emergence of parasitic diseases. *Infect Dis: Research and treatment*, 10: 1-7. <https://doi.org/10.1177/1178633617732296>
- Shrivastava, S., Bera, T., Roy, A., Singh, G., Ramachandrarao, P., Dash, D. (2007). Characterization of enhanced antibacterial effects of novel silver nanoparticles. *Nanotechnology*, 18: 225103.
- Tedesco, S., Doyle, H., Blasco, J., Redmond, G., Sheehan, D. (2010). Oxidative stress and toxicity of gold nanoparticles in *Mytilus edulis*. *Aquat. Toxicol.*, 100: 178-186. <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2010.03.001>
- Vimbela, G. V., Ngo, S. M., Frazee, C., Yang, L., Stout, D. A. (2017). Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int. J. Nanomedicine*, 24(12): 3941-3965. <https://doi.org/10.2147/IJN.S134526>
- Wang, L., He, H., Yu, Y., Sun, L., Liu, S., Zhang, C. et al. (2014). Morphology-dependent bactericidal activities of Ag/CeO₂ catalysts against *Escherichia coli*. *J. Inorg. Biochem.*, 135: 45-53.
- Wu, X., Kwon, S. J., Kim, J., Kane, R. S., Dordick, J. S. (2017). Biocatalytic nanocomposites for combating bacterial pathogens. *Annu. Rev. Chem. Biomol. Eng.*, 7(8): 87-113. <https://doi.org/10.1146/annurev-chembioeng-060816-101612>
- Zhang, L., Pornpattananangkul, D., Hu, M., Huang, C. (2010). Development of nanoparticles for antimicrobial drug delivery. *Current Medicinal Chemistry*, 17(6): 585-594.

Mecanosíntesis y efecto antimicrobiano de óxidos metálicos nanoestructurados

Mechanosynthesis and antimicrobial effect of nanostructured metal oxides

América Rosalba Vázquez-Olmos,* Alejandro Luis Vega-Jiménez,**
Blanca Paz-Díaz*

ABSTRACT: In this article we present what we have done on the mecnanosynthesis of a series of nanostructured oxides formed by CuO, CuBi₂O₄, ZnO, Mn₃O₄, Fe₂O₃, CuFe₂O₄, ZnFe₂O₄ and MgO, as well as a brief literature review on the applications of said oxides as antimicrobial agents. Despite the development of new antibiotics, some microorganisms become multiresistant, for this reason, new ways of combating them have been sought. The nanoparticles formed by metal oxides have turned out to be a new tool in the fight against diseases caused by microorganisms. Taking into account the future development and applications of nanostructured materials constituted by metal oxides, it is very important to develop clean, cheap synthesis methods that generate adequate quantities of them, under mild reaction conditions. In this sense, mecnanosynthesis or mechanical activation could open new guidelines for obtaining new nanostructured materials with antimicrobial properties.

KEYWORDS: mecnanosynthesis, nanostructures, antimicrobials.

RESUMEN: En este artículo presentamos lo que hemos realizado sobre la mecnanosíntesis de una serie de óxidos nanoestructurados formados por CuO, CuBi₂O₄, ZnO, Mn₃O₄, Fe₂O₃, CuFe₂O₄, ZnFe₂O₄ y MgO, así como una breve revisión bibliográfica sobre las aplicaciones de dichos óxidos como agentes antimicrobianos. No obstante el desarrollo de nuevos antibióticos, algunos microorganismos se vuelven multirresistentes, por tal razón se han buscado nuevas formas de combatirlos. Las nanopartículas formadas por óxidos metálicos han resultado ser una nueva herramienta en la lucha contra las enfermedades causadas por microorganismos. Tomando en cuenta el futuro desarrollo y las aplicaciones de los materiales nanoestructurados constituidos por óxidos metálicos, es muy importante desarrollar métodos de síntesis limpios, baratos y que generen cantidades adecuadas de éstos en condiciones de reacción suaves. En ese sentido, la mecnanosíntesis o bien la activación mecánica podrían abrir nuevas directrices hacia la obtención de nuevos materiales nanoestructurados con propiedades antimicrobianas.

PALABRAS CLAVE: mecnanosíntesis, nanoestructuras, antimicrobianos.

Recibido: 19 de noviembre de 2017.

Aceptado: 27 de marzo de 2018.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Ciencias Aplicadas y Tecnología, Ciudad de México, México.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Odontología, Ciudad de México, México.

Autor para correspondencia: (dr.vegalex@gmail.com).

Introducción

A partir del desarrollo en la ciencia de materiales, se han buscado nuevas formas terapéuticas para tratar las enfermedades de manera eficaz y segura. Según datos de la OMS, la resistencia a los antimicrobianos (RAM) pone en peligro la eficacia de la prevención y el tratamiento de una serie cada vez mayor de infecciones por virus, bacterias, hongos y parásitos. Además, supone una amenaza cada vez mayor para la salud pública mundial y requiere medidas por parte de todos los sectores del gobierno y la sociedad.

El éxito de la cirugía mayor y la quimioterapia cada vez se verá más comprometido en ausencia de antibióticos eficaces. Por otro lado, la prolongación de las enfermedades, la necesidad de más pruebas y la utilización de fármacos más caros aumentan el costo de la atención sanitaria a los pacientes con infecciones multirresistentes. Se estima que cada año cerca de 480,000 personas presentan tuberculosis multirresistente, y la farmacorresistencia empieza a complicar también la lucha contra el VIH y el paludismo (World Health Organization, 2018).

Algunas de las potenciales ventajas de las nanopartículas (NPs), para luchar contra las enfermedades infecciosas causadas por microorganismos, es que no generan resistencia en éstos, pudiendo reducir los efectos secundarios en el paciente (Jan *et al.*, 2014; Kalyani *et al.*, 2015; Mamonova *et al.*, 2015).

Sin embargo, es de considerar que falta mucha investigación para poder entender cómo actúan las NPs y así poder diseñar mejores terapias. Se ha visto que la actividad de las nanopartículas depende del tamaño y de la forma de las mismas; por lo que se requiere investigación activa de los materiales a escala nanométrica para llevar a cabo su diseño. En los últimos tiempos se ha realizado mucha ciencia básica y aplicada alrededor de diversos óxidos metálicos con diferentes formas y tamaños para su posible aplicación en catálisis, como semiconductores, sensores, en liberación controlada de fármacos y como agentes antimicrobianos.

Las propiedades físicas y químicas de las NPs de óxidos metálicos permiten su interacción con sistemas biológicos, lo cual se ha vuelto de vital importancia debido a la creciente resistencia de bacterias sobre todo Gram-negativas. Dentro de estas propiedades se encuentran la forma, tamaño, rugosidad, potencial zeta y recubrimientos, entre otros (Mamonova *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2017). La actividad antimicrobiana que presentan las nanoestructuras de dichos óxidos podría tener una aplicación a nivel terapéutico principalmente, pero también puede extenderse a la industria alimenticia, a la purificación de agua y a la industria textil.

Nanopartículas de óxidos metálicos

Los óxidos metálicos en general y en particular los óxidos formados por metales de transición son compuestos con propiedades electrónicas únicas, la

mayoría de los fenómenos magnéticos involucran a este tipo de óxidos. Además, sus nanoestructuras, debido a sus dimensiones de unos cuantos nanómetros y a su gran superficie específica, resultan candidatos ideales para interactuar con las bacterias. De tal manera, las NPs de óxidos metálicos se han convertido en una alternativa para combatir bacterias resistentes a la acción de antibióticos (Raghunath y Perumal, 2017). En particular, se ha informado que las NPs de óxido de titanio (TiO_2), óxido de cinc (ZnO), óxido cúprico (CuO), la magnetita (Fe_3O_4) y el óxido de magnesio (MgO) presentan importantes propiedades antimicrobianas, las cuales dependen en gran medida de su composición química, forma y tamaño.

Se ha informado sobre diversas teorías alrededor del efecto bactericida de los óxidos metálicos nanoestructurados, que a continuación se describen (figura 1), (Hemeg, 2017; Lemire *et al.*, 2013; Raghunath y Perumal, 2017; Stankic *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2017):

- *Estrés oxidativo, formación de especies reactivas de oxígeno (ERO)*. Son un conjunto de moléculas reactivas producidas en algunos procesos metabólicos en los que participa el oxígeno: el anión superóxido O_2^- que es un potente agente oxidante muy reactivo con el agua. El peróxido de hidrógeno H_2O_2 y el radical hidroxilo (OH) que es el más reactivo, ya que aceptando un electrón más, da lugar a una molécula de agua. Las NPs de óxidos metálicos son capaces de producir distintas especies reactivas de oxígeno, pueden participar en distintos tipos de reacciones en las que pueden sufrir procesos de oxidación o reducción. Las ERO pueden producir efectos nocivos sobre las células como daños en el ADN, daños producidos por oxidación de ácidos grasos poliinsaturados y de aminoácidos. La alteración del balance en los mecanismos de producción y eliminación de las ERO, en favor de la producción, origina el estado de estrés oxidativo en la célula. Las NPs de MgO pueden generar O_2^- , mientras que las NPs de ZnO pueden generar H_2O_2 y OH pero no O_2^- . Por otro lado, las NPs de CuO pueden producir los cuatro tipos de oxígeno reactivo. El O_2 y el H_2O_2 causan reacciones de estrés menos agudas y pueden ser neutralizados por antioxidantes endógenos, como las enzimas superóxido y la catalasa, mientras que el OH y el O_2 pueden conducir a la muerte microbiana aguda.
- *Daño en pared-membrana celular por interacción electrostática y acumulación*. Los grupos electronegativos de los polisacáridos en la membrana bacteriana son sitios de atracción de cationes metálicos. La diferencia de carga entre membranas bacterianas y las NPs de óxidos metálicos conduce a la atracción electrostática y así se acumulan en la superficie de la bacteria alterando la estructura y la permeabilidad de la membrana celular. Las bacterias Gram-negativas tienen una mayor carga negativa que las bacterias Gram-positivas y

por lo tanto la interacción electrostática será más fuerte en las cepas Gram-negativas. Los poros de las membranas se encuentran en el orden de nanómetros, por lo tanto entre menor sea el tamaño de partícula y mayor es el área de superficie, mayor es la eficacia de los óxidos metálicos nanoestructurados. De la misma manera los cationes extraídos de las NPs de los óxidos metálicos y su acumulación en pared celular, crean fosas en ella, llevando a un cambio en la permeabilidad debido a la liberación sostenida de lipopolisacáridos, proteínas de la membrana y factores intracelulares. Además, se ha vinculado este mecanismo con la interrupción de la replicación del adenosín trifosfato (ATP) y del ácido desoxirribonucleico (ADN) de la bacteria, llevándola a su muerte. Un estudio señala que la acción de las NPs depende de los componentes y la estructura de la célula bacteriana. Se mencionó por ejemplo, que la acción antimicrobiana de ZnO es más efectiva en bacterias Gram-positivas. Los componentes peculiares de las bacterias Gram-negativas, como los lipopolisacáridos (LPS), pueden prevenir la adhesión de las NP de ZnO a la barrera de las células bacterianas y regular el flujo de iones dentro y fuera de la membrana celular bacteriana.

- *Pérdida de homeostasis por iones metálicos.* El balance de elementos metálicos es esencial para la supervivencia microbiana, ya que regula las funciones metabólicas al ayudar a las coenzimas, cofactores y catalizadores. Cuando las bacterias tienen un exceso de metales o iones metálicos, habrá un desorden en las funciones metabólicas. Los iones metálicos se unen con el ADN y alteran la naturaleza helicoidal mediante enlaces cruzados entre y dentro de las cadenas de ADN. Los iones metálicos neutralizan las cargas en *lps* y aumentan la permeabilización de la membrana externa. Reportes señalan que las NPs de TiO₂ pueden adherirse a la superficie de las células bacterianas liberando iones y dañando la composición y estructura de la membrana celular, interfiriendo con la función de la membrana celular y causando la fuga de contenido celular, resultando en la muerte bacteriana. Nanopartículas que contienen Fe⁽²⁺⁾/Fe⁽³⁺⁾ también puede causar la descomposición de las células bacterianas debido a la difusión de iones metálicos generando grandes cantidades de radicales hidroxilo y la difusión en las células bacterianas. Otros estudios señalan que las NPs de óxidos metálicos pueden liberar lentamente iones metálicos a través de adsorción, disolución e hidrólisis. Dichos iones son tóxicos y abrasivos para las bacterias y, por lo tanto, lisan las células.
- *Disfunción de proteínas y enzimas.* La disfunción de la proteína es otro modo de actividad antibacteriana exhibida por NPs de óxidos metálicos. Los iones metálicos catalizan la oxidación de las cadenas laterales de aminoácidos dando como resultado carbonilos unidos a

proteínas. Los niveles de carbonilación dentro de la molécula de proteína sirven como marcador para el daño oxidativo de la proteína. Esta carbonilación de proteínas conducirá a la pérdida de la actividad catalítica en el caso de las enzimas, lo que finalmente desencadena la degradación de las proteínas. Además, estos iones reaccionan con los grupos $-SH$ de muchas proteínas y enzimas y los vuelven inactivos. Un estudio señala que las NPs de CuO causaron alteración significativa de expresión de proteínas involucradas en el metabolismo del nitrógeno, la transferencia de electrones y el transporte de sustancias.

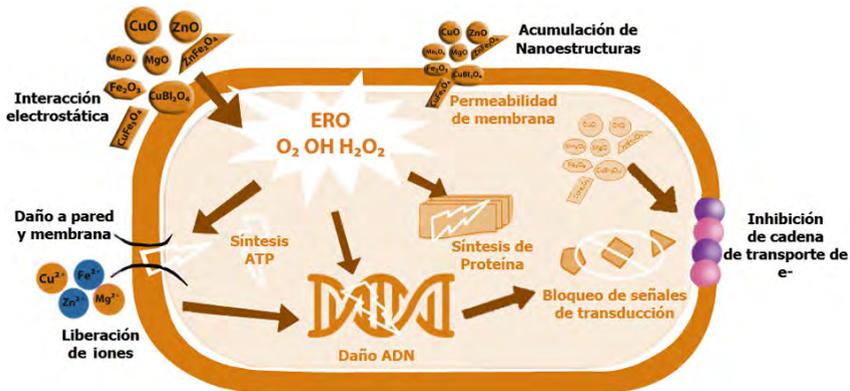
- *Genotoxicidad e inhibición de la señal de transducción.* Debido a sus propiedades eléctricas, las NPs de óxidos metálicos interactúan con los ácidos nucleicos, en particular el ADN genómico y el plasmídico. Suprimen la división celular de los microbios al alterar los procesos de replicación del ADN cromosómico y del plásmido. Se sabe que la transducción de señales en las bacterias se ve afectada por las NPs de óxidos metálicos. La fosfotirosina es un componente esencial del mecanismo de transducción de señales en bacterias. Estas nanopartículas desfosforilan los residuos de fosfotirosina, lo que inhibe la transducción de señales y, en última instancia, obstruye el crecimiento de bacterias. Estudios señalan que las NPs de MgO pueden alterar la expresión de muchas proteínas metabólicas, incluida la regulación de una proteína débil de unión a ésteres de tiamina y riboflavina, y la regulación de una proteína asignada a la ruta crítica del metabolismo celular bacteriano, lo que resulta en una reducción de la actividad metabólica celular, lo que sugiere que las NPs regulan los procesos metabólicos de las bacterias actuando sobre las proteínas diana. Las NPs de CuO pueden regular la expresión de proteínas relacionadas con el metabolismo de nitrógeno bacteriano e inhibir significativamente la actividad de la nitrato reductasa y la reductasa de nitrito.

Finalmente, también es importante considerar que los cationes presentes en la superficie de las NPs formadas por óxidos metálicos, son ácidos de Lewis con valencias insaturadas que podrían formar enlaces de tipo covalente dativo, con bases de Lewis (grupos nitrogenados y oxigenados) presentes en los aminoácidos y polisacáridos constituyentes de la pared celular. Dicha interacción también podría generar la lisis de la pared celular.

Por todo lo anterior, es importante tener en cuenta que existen diversos mecanismos que pueden estar involucrados en la actividad antimicrobiana de las NPs de los óxidos metálicos.

Para preparar óxidos nanocrystalinos con tamaños y formas controlados se han empleado diferentes métodos de síntesis, los cuales involucran entre otros, el método sol-gel (Fernández-Osorio *et al.*, 2007; Fernández-Osorio

FIGURA 1. Teorías del efecto bactericida de los óxidos metálicos nanoestructurados.



Fuente. Imagen diseñada con base en Lemire I. A. *et al.*, 2013; Slavicas S. *et al.*, 2016; Hemeg H. A., 2017; Raghunath A. *et al.*, 2017 y Wang L. *et al.*, 2017.

et al., 2011), el método coloidal (Vázquez-Olmos *et al.*, 2005a; Vázquez-Olmos *et al.*, 2005b; Vázquez-Olmos *et al.*, 2016; Velasco-Arias *et al.*, 2008), así como procesos hidrotérmicos (Fernández-Osorio *et al.*, 2009) métodos de coprecipitación (Fernández-Osorio *et al.*, 2015), y cada vez más, métodos mecanoquímicos (Vázquez-Olmos *et al.*, 2008; Vázquez-Olmos *et al.*, 2016; Vázquez-Olmos *et al.*, 2014).

Mecanosíntesis

El término *mecanoquímica* se refiere a las reacciones químicas que involucran reactivos en cualquier estado de agregación, pero comúnmente se usa para reacciones sólido-sólido, en donde la energía necesaria para llevar a cabo la reacción, involucra un proceso o tratamiento mecánico (Heinicke *et al.*, 1984). Este método se ha empleado en los últimos años para sintetizar materiales a partir de reactivos en estado sólido, que a temperaturas habituales de trabajo no muestran la reactividad necesaria para su formación, o bien, para la preparación de compuestos que, en condiciones normales de presión y temperatura, son metaestables o no pueden ser obtenidos por métodos de síntesis convencionales. Se ha comprobado que la activación mecanoquímica de sólidos cambia su reactividad, debido a la acumulación de defectos en situación de no equilibrio, lo cual repercute en la disminución de las energías de activación para que se lleven a cabo algunas reacciones químicas (Gaffet *et al.*, 1999). La acción mecánica que se ejerce sobre los reactivos permite llevar a cabo una verdadera reacción química (mecanosíntesis) que hace posible obtener nuevos compuestos, con dimensiones nanométricas. En general, la energía mecánica que se aporta a los reactivos en estado sólido puede acumularse en la deformación plástica de los cristales, produciendo defectos

cristalinos que, en consecuencia, producen regiones de especial reactividad química que facilitan el desarrollo de los procesos en fase sólida. Según el sistema y las condiciones de activación, pueden producirse reacciones en fase sólida durante el tratamiento mecánico a temperatura ambiente y/o pueden generarse cambios estructurales, reduciéndose la temperatura necesaria de ciertas reacciones.

La mecanosíntesis ha despertado el interés de diversos grupos de investigación en nanomateriales principalmente debido a su sencillez y su bajo impacto ambiental.

En nuestro grupo de investigación hemos llevado a cabo la obtención de nanoestructuras de diferentes óxidos metálicos por un proceso que involucra la molienda de las sales metálicas de partida, generalmente cloruros o acetatos, en presencia de una base (NaOH o KOH), el producto obtenido se lava con agua y posteriormente con acetona, separando en cada ocasión por centrifugación. En algunos casos no ha sido necesario llevar a cabo un tratamiento térmico posterior, y en otros, se han llevado a cabo tratamientos térmicos por 400, 600 y 800 °C, durante 2 horas. En la figura 2 se presenta el esquema general de síntesis de las NPs de diferentes óxidos metálicos obtenidos en nuestro grupo de investigación.

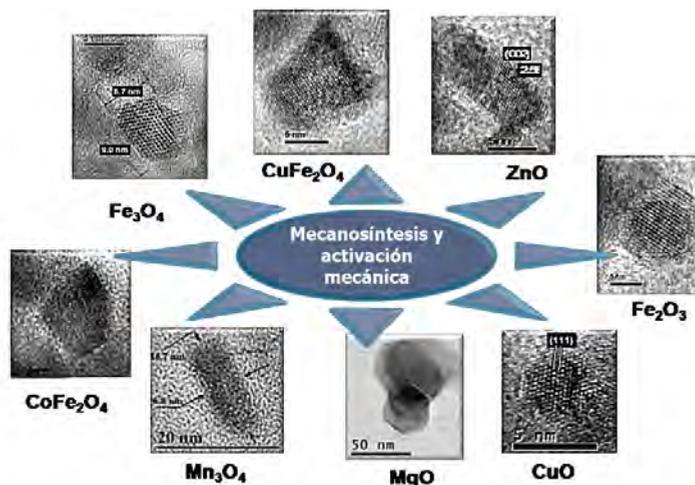
Todas las nanoestructuras han sido caracterizadas por difracción de rayos-X en polvo, espectroscopías de absorción electrónica UV-visible, infrarrojo por transformada de Fourier (FTIR), dispersión Raman, resonancia paramagnética electrónica (EPR), microscopía electrónica de transmisión (TEM) así como microscopía electrónica de transmisión de alta resolución (HR-TEM). La caracterización magnética de dichas nanoestructuras también se ha llevado a cabo. En la figura 3 se presentan algunas microfotografías obtenidas

FIGURA 2. Esquema general de la metodología llevada a cabo para obtener diferentes nanoestructuras de óxidos metálicos.



Fuente. Imagen de metodología proporcionada por América Vázquez Olmos.

FIGURA 3. Micrografías obtenidas por HR-TEM, de algunos de los óxidos nanoestructurados obtenidos por mecosíntesis.



Fuente. Imágenes de América Vázquez Olmos y colaboradores.

por HR-TEM de las NPs de los óxidos obtenidos en nuestro grupo de investigación.

A continuación se presenta una breve revisión sobre las propiedades antimicrobianas, informadas en la literatura, de los siguientes sistemas nanoestructurados; CuO , CuBi_2O_4 , ZnO , Mn_3O_4 , Fe_2O_3 , CuFe_2O_4 , ZnFe_2O_4 y MgO , los cuales han sido obtenidos en nuestro grupo de investigación, empleando la aproximación mecanoquímica.

Nanoestructuras de CuO

El cobre es un conocido agente antimicrobiano desde hace varios siglos. Se ha utilizado de diversas formas para evitar la propagación de diferentes enfermedades desde el Egipto antiguo, pasando por el Imperio romano y hasta en la Segunda Guerra Mundial (Prado *et al.*, 2012; Vincent *et al.*, 2016). Sin embargo, el metal no sólo puede ser tóxico para los microorganismos, también para los humanos y el ambiente. Tomando en cuenta su toxicidad, se han estudiado de manera intensiva un gran número de materiales basados en el cobre, para poder controlar su liberación al medio ambiente (Prado *et al.*, 2012). En ese sentido, el óxido cúprico CuO ha resultado ser un compuesto muy popular debido a su estabilidad, larga vida útil, así como a sus diversas aplicaciones. El CuO se encuentra en la naturaleza como el mineral tenorita, cristaliza en forma monoclínica y es un semiconductor tipo p, con un band gap estrecho de 1.2 eV.

En los últimos años las nanopartículas y nanocompositos de CuO han sido ampliamente estudiados por su efecto antimicrobiano y son el sistema

más utilizado a nivel comercial; en textiles, como biocidas y en pinturas, debido a dicho efecto (Hou *et al.*, 2017). Se ha probado que tiene efecto antimicrobiano frente a cepas de *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Bacillus subtilis*, entre otras (Katwal *et al.*, 2015); mostrando una actividad de 20 a 90 veces mejor que la observada en CuO en *bulk* (Hou *et al.*, 2017). Diferentes estudios llevados a cabo para determinar el mecanismo de acción de las NPs de CuO, revelan que éstas interactúan con la pared celular bacteriana, favoreciéndose la penetración de éstas y a su interacción con el material genético. Esto genera una serie de daños y desorganización celular, llevando a la muerte de la bacteria. La interacción que se lleva a cabo dependerá del diámetro de las nanopartículas, la modificación de su superficie, la vía de exposición y la posible liberación de iones Cu^{2+} (Hou *et al.*, 2017).

Nanoestructuras de CuBi_2O_4

El óxido de cobre y bismuto, CuBi_2O_4 , se encuentra en la naturaleza como el mineral Kusachiita y es un material semiconductor tipo p, con una energía de brecha prohibida o *band gap* de 1.5 – 1.8 eV, cristaliza en forma tetragonal. Hasta ahora las principales aplicaciones del CuBi_2O_4 son en la degradación de algunos colorantes contaminantes del agua y como microbicida (Elaziouti *et al.*, 2016; Wen-da *et al.*, 2016; Zhu *et al.*, 2016). Un estudio reciente señala que microestructuras de CuBi_2O_4 demostraron tener una buena acción fotocatalítica en la conversión de energía y tener un buen efecto antimicrobiano frente a cepas de *E. coli*, observándose una reducción del 93.3% en su densidad óptica después de una irradiación de luz *led* (10 mW/cm²) (Zhu *et al.*, 2016). Las NPs de CuBi_2O_4 resultan un material prometedor como agente antimicrobiano.

Nanoestructuras de ZnO

El óxido de zinc ZnO es un compuesto ampliamente conocido por sus propiedades antimicrobianas. Es un semiconductor tipo n con un *band gap* de 3.3eV cuya estructura cristalina puede ser hexagonal (tipo wurtzita) o cúbica (blenda de zinc), siendo la wurtzita la más común. Las NPs de ZnO pueden adoptar una gran variedad de morfologías como son; anillos, hélices, cinturones, alambres y flores, entre otros (Król *et al.*, 2017; Wang, 2004). Las nanopartículas de ZnO actúan como agentes antimicrobianos a través de diversos mecanismos, siendo el más importante la generación de especies reactivas de oxígeno (Kaftelen *et al.*, 2012) al interior de la célula. Se ha propuesto que las NPs de ZnO pueden actuar para generar la muerte celular, o bien, como fuente de iones de Zn^{2+} , cuyo exceso genera una alteración del metabolismo celular. Algunas especies reportadas como susceptibles a las NPs de ZnO son; *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* (Santhoshkumar *et al.*, 2017), *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli* y *Klebsiella pneumoniae* (Król *et al.*, 2017). Estas bacterias son de interés clínico, ya

que pueden generar infecciones intra-hospitalarias ocasionando cuadros infecciosos graves y algunas cepas se encuentran en el agua o comida, por lo que las NPs de ZnO pueden tener una posible aplicación en diversas industrias.

Nanoestructuras de Mn_3O_4

El tetróxido de trimanganeso, Mn_3O_4 , es un óxido mixto de manganeso (Mn(II)Mn(III) $2O_4$) que cristaliza en forma cúbica y es una espinela normal. Se presenta en la naturaleza como el mineral hausmanita. Las propiedades antimicrobianas de las NPs de Mn_3O_4 han sido poco estudiadas. Se ha informado un efecto moderado de dichas NPs frente a cepas del *Vibrio cholerae*, *Shigella sp.*, *Salmonella sp.*, y *Escherichia coli* (Chowdhury *et al.*, 2009). Por otro lado, se ha evaluado el efecto de las NPs de Mn_3O_4 frente a cepas de *E. coli* y *S. aureus* a través de ensayos de microdilución (Azhir *et al.*, 2015). Los resultados de las concentraciones mínimas inhibitorias (CMI) indicaron que la bacteria *E. coli* fue más sensible a la acción de las NPs de Mn_3O_4 . Se observó que el efecto inhibitorio se incrementa conforme aumenta la concentración de NPs de Mn_3O_4 , lo cual podría deberse a las diferentes características de las superficies de las células bacterianas y su interacción con las NPs, es decir, el mecanismo de acción podría enfocarse en la pared de la membrana bacteriana.

Nanoestructuras de Fe_2O_3

El óxido de hierro (III) es un óxido muy estable, que cristaliza en forma hexagonal y se encuentra en la naturaleza como el mineral hematita α - Fe_2O_3 . Las nanoestructuras de este óxido adoptan diferentes formas como son; nanolambres, nanotubos, nanoesferas, etcétera (Tadic *et al.*, 2017). Si bien su síntesis ha sido ampliamente estudiada, no así su posible efecto antimicrobiano. Se ha informado sobre su efecto bactericida contra *E. coli* y *S. aureus*, en donde se observa un incremento de tal efecto, conforme aumenta la concentración de las NPs de Fe_2O_3 (Rufus *et al.*, 2016). También se ha visto un efecto bactericida a *P. aeruginosa* con una concentración mínima inhibitoria de 0.06mg/L (Irshad *et al.*, 2017). Otro estudio informa sobre la actividad bactericida de la hematita nanoestructurada contra una variedad de bacterias Gram-positivas y Gram-negativas; *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *Lysinibacillus sphaericus* y *Bacillus safensis* (Muthukumar *et al.*, 2017); proponiendo incluso algunos mecanismos de acción dependiendo de la actividad observada en cada etapa del crecimiento de la bacteria en cuestión. Incluso se ha llegado a determinar un efecto bactericida de NPs de Fe_2O_3 contra *S. epidermidis* (Groiss *et al.*, 2017).

A partir de sus propiedades se ha propuesto su posible aplicación en la remediación del ambiente y del agua, así como en el área biomédica, debido a los diferentes estudios de citotoxicidad que se han llevado a cabo. (Tadic *et al.*, 2017).

Nanoestructuras de ferrita de cobre (CuFe_2O_4) y de ferrita de cinc (ZnFe_2O_4)

Hasta ahora no se ha llevado a cabo mucha investigación alrededor de la actividad antimicrobiana de ferritas, a no ser por la ferrita de hierro, la magnetita Fe_3O_4 (Kefeni *et al.*, 2017). Sin embargo, ya que se ha observado que los óxidos de hierro (Fe_3O_4 , Fe_2O_3), de cobre (CuO) y de cinc (ZnO) presentan actividad antimicrobiana es factible pensar que la ferrita de cobre, CuFe_2O_4 y la ferrita de cinc ZnFe_2O_4 , puedan presentar actividad antimicrobiana frente a cepas de diferentes bacterias Gram-positivas y Gram-negativas.

En particular NPs de ZnFe_2O_4 han mostrado buena actividad antimicrobiana contra *S. aureus*, *B. subtilis* y *E. coli*, siendo su actividad muy comparable con la estreptomycin (Mandal *et al.*, 2016). Por otro lado, no se encuentran informes en la literatura acerca de la actividad antimicrobiana de NPs de CuFe_2O_4 . Debido a la falta de información en relación con estas ferritas, y en especial a la de cobre, es que se quiere llevar a cabo el estudio de su posible actividad antimicrobiana. Las NPs de dichas ferritas podrían servir como acarreadores de iones metálicos de cobre o de cinc, presentando efectos tóxicos contra las bacterias.

Nanoestructuras de MgO

El óxido de magnesio MgO , se presenta en la naturaleza como el mineral periclasa (Rankin, 2009). Se ha informado sobre la actividad antibacteriana del MgO contra bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Se ha informado que la actividad antimicrobiana del MgO micrométrico, se debe a la presencia de oxígeno activo como superóxido (O_2^-), en la superficie de las partículas de MgO (Sawai *et al.*, 2000; Sawai, 2003; Sawai y Yoshikawa, 2004). Por otro lado, se ha propuesto que las NPs de MgO pueden dañar la membrana celular causando la pérdida de contenidos intracelulares y provocando la muerte de las células bacterianas (Jin y He, 2011). Se ha atribuido la generación de especies reactivas de oxígeno a la alcalinidad de la superficie de las NPs de MgO (Yamamoto *et al.*, 2010). Se ha evaluado la actividad antibacteriana de NPs de MgO contra bacterias Gram-negativas; *E. coli* y *P. aeruginosa* (500 y 1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) y en una bacteria Gram-positiva; *S. aureus* (1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (Krishnamoorthy *et al.*, 2012). Las NPs de MgO potenciaron la peroxidación de lípidos inducida por ultrasonido en la membrana liposomal. En este caso el mecanismo de acción podría estar asociado con la presencia de defectos, o bien a la falta de oxígeno en la superficie de la nanopartícula, conduciendo a la peroxidación lipídica y la generación de especies reactivas de oxígeno (Krishnamoorthy *et al.*, 2012). El efecto antibacteriano y el mecanismo de acción de NPs de MgO contra cepas de *Campylobacter jejuni*, *E. coli* y *Salmonella enteritidis* ha sido estudiado (He *et al.*, 2016). En este caso se observó que la permeabilidad de la membrana de las bacterias, después de la exposición a las NPs de MgO , se vio comprometida, encontrándose la presencia de peróxido de hidrógeno que subsecuentemente causaría muerte celu-

lar. Cepas de *P. aeruginosa* y *S. aureus* frente a NPs de MgO mostraron una mayor zona de inhibición en *S. aureus* que en *P. aeruginosa* (Bindhu *et al.*, 2016). Basándose en trabajos previos, los autores señalan que la acción bactericida de las nanopartículas de MgO se puede deber a la unión del oxígeno superficial a las bacterias. A medida que aumenta el área superficial de las partículas, aumenta la concentración de iones oxígeno en la superficie, lo que da como resultado una destrucción más efectiva de la membrana citoplásmica y de la pared celular de las bacterias.

Conclusión

La búsqueda constante de nuevas formas terapéuticas para tratar, e incluso prevenir infecciones, es un campo de investigación muy atractivo. Las nanopartículas, y en especial las de óxidos metálicos, han empezado a dar resultado como una buena alternativa para luchar contra diferentes microorganismos multirresistentes causantes de diversas enfermedades. Sin embargo, los mecanismos por los que actúan dichas nanoestructuras aún no han sido completamente dilucidados.

Tomando en cuenta el futuro desarrollo y las aplicaciones de los materiales nanoestructurados constituidos por óxidos metálicos, es muy importante desarrollar métodos de síntesis limpios, baratos y que generen cantidades adecuadas de éstos, en condiciones de reacción suaves.

Nuestra dependencia hacia los disolventes, se vuelve cada vez más insostenible ya que es un desperdicio de materiales de origen fósil. Por ejemplo el 85% de los productos químicos utilizados en la industria farmacéutica son disolventes y aunque se reciclan, la recuperación en el mejor de los casos es del 50 al 80%. Además, se involucra dinero y energía para llevar a cabo la depuración y el reciclaje.

En ese sentido la mecanosíntesis o bien la activación mecánica podrían abrir nuevas directrices hacia la obtención de nuevos materiales nanoestructurados con propiedades antimicrobianas.

Referencias

- Azhir, E., Etefagh, R., Mashreghi, M., Pordeli, P. (2015). Preparation, characterization and antibacterial activity of manganese oxide nanoparticles. *Physical Chemistry Research*, 3(3): 197-204. <https://doi.org/10.22036/PCR.2015.9329>
- Bindhu, M., Umadevi, M., Micheal, M. K., Arasu, M. V., Al-Dhabi, N. A. (2016). Structural, morphological and optical properties of MgO nanoparticles for antibacterial applications. *Materials Letters*, 166: 19-22. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2015.12.020>
- Chowdhury, A.-N., Azam, M. S., Aktaruzzaman, M., Rahim, A. (2009). Oxidative and antibacterial activity of Mn₃O₄. *Journal of hazardous materials*, 172(2): 1229-1235. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2009.07.129>

- Elaziouti, A., Laouedj, N., Bekka, A. (2016). Synergetic effects of Sr-doped CuBi_2O_4 catalyst with enhanced photoactivity under UVA-light irradiation. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(16): 15862-15876.
<https://doi.org/10.1007/s11356-015-4946-0>
- Fernández-Osorio, A., Vázquez-Olmos, A., Sato-Berru, R., Escudero, R., Fernández-Osorio, A., *et al.* (2009). Hydrothermal synthesis of Co_3O_4 nanooctahedra and their magnetic properties. *Rev Adv Mater Sci*, 22: 60-66.
- Fernández-Osorio, A., Castañeda-Guzmán, R., Vázquez-Olmos, A., Huanosta-Tera, A. (2007). Photoacoustic and dielectric study of lead zirconate titanate nanoparticles. *Ferroelectrics* 361(1): 92-104. <https://doi.org/10.1080/00150190701729482>
- Fernández-Osorio, A., Jiménez-Segura, M., Vázquez-Olmos, A., Sato-Berru, R. (2011). Turquoise blue nanocrystalline pigment based on $\text{Li}_{1.33}\text{Ti}_{1.66}\text{O}_4$: Synthesis and characterization. *Ceramics International*, 37(5): 1465-1471.
<https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2010.11.015>
- Fernández-Osorio, A., Rivera, C., Vázquez-Olmos, A., Chávez, J. (2015). Luminescent ceramic nano-pigments based on terbium-doped zinc aluminate: Synthesis, properties and performance. *Dyes and Pigments*, 119: 22-29.
<https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.03.021>
- Gaffet, E., Bernard, F., Niepce, J.-C., Charlot, F., Gras, C., Le Caër, G. *et al.* (1999). Some recent developments in mechanical activation and mechanosynthesis. *Journal of materials chemistry*, 9(1): 305-314. <https://doi.org/10.1039/a804645j>
- Groiss, S., Selvaraj, R., Varadavenkatesan, T., Vinayagam, R. (2017). Structural characterization, antibacterial and catalytic effect of iron oxide nanoparticles synthesised using the leaf extract of *Cynometra ramiflora*. *Journal of Molecular Structure*, 1128: 572-578. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2016.09.031>
- He, Y., Ingudam, S., Reed, S., Gehring, A., Strobaugh, T. P., Irwin, P. (2016). Study on the mechanism of antibacterial action of magnesium oxide nanoparticles against foodborne pathogens. *Journal of nanobiotechnology*, 14(1): 54.
<https://doi.org/10.1186/s12951-016-0202-0>
- Heinicke, G., Hennig, H. P., Linke, E., Steinike, U., Thiessen, K. P., Meyer, K. (1984). *Tribochemistry Akademie-Verlag, Berlin 1984 495 S., 329 Abb., 106 Tab. Preis: 98,-M. Crystal Research and Technology*, 19(11): 1424-1424.
<https://doi.org/10.1002/crat.2170191103>
- Hemeg, H. A. (2017). Nanomaterials for alternative antibacterial therapy. *International journal of nanomedicine*: 12: 8211. <https://doi.org/10.2147/IJN.S132163>
- Hou, J., Wang, X., Hayat, T., Wang, X. (2017). Ecotoxicological effects and mechanism of CuO nanoparticles to individual organisms. *Environmental Pollution*: 221: 209-217. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.066>
- Irshad, R-, Tahir, K-, Li, B-, Ahmad, A-, Siddiqui, A. R., Nazir, S. (2017). Antibacterial activity of biochemically capped iron oxide nanoparticles: A view towards green chemistry. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 170: 241-246. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2017.04.020>
- Jan, T., Iqbal, J., Ismail, M., Badshah, N., Mansoor, Q., Arshad, A. *et al.* (2014). Synthesis, physical properties and antibacterial activity of metal oxides nano-

- structures. *Materials Science in Semiconductor Processing*, 21: 154-160.
<https://doi.org/10.1016/j.mssp.2014.01.006>
- Jin, T., He, Y. (2011). Antibacterial activities of magnesium oxide (MgO) nanoparticles against foodborne pathogens. *Journal of Nanoparticle Research*, 13(12): 6877-6885. <https://doi.org/10.1007/s11051-011-0595-5>
- Kaftelen, H., Ocakoglu, K., Thomann, R., Tu, S., Weber, S., Erdem, E. (2012). EPR and photoluminescence spectroscopy studies on the defect structure of ZnO nanocrystals. *Physical Review B*, 86(1): 014113.
<https://doi.org/10.1103/PhysRevB.86.014113>
- Kalyani, R. L., Venkatraju, J., Kollu, P., Rao, N. H., Pammi, S. V. N. (2015). Low temperature synthesis of various transition metal oxides and their antibacterial activity against multidrug resistance bacterial pathogens. *Korean Journal of Chemical Engineering*, 32(5): 911-916. <https://doi.org/10.1007/s11814-014-0262-5>
- Katwal, R., Kaur, H., Sharma, G., Naushad, M., Pathania, D. (2015). Electrochemical synthesized copper oxide nanoparticles for enhanced photocatalytic and antimicrobial activity. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 31: 173-184. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2015.06.021>
- Kefeni, K. K., Mamba, B. B., Msagati, T. A. (2017). Application of spinel ferrite nanoparticles in water and wastewater treatment: A review. *Separation and Purification Technology*, 188: 399-422. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2017.07.015>
- Krishnamoorthy, K., Manivannan, G., Kim, S. J., Jeyasubramanian, K., Premanathan, M. (2012). Antibacterial activity of MgO nanoparticles based on lipid peroxidation by oxygen vacancy. *Journal of Nanoparticle Research*, 14(9): 1063. <https://doi.org/10.1007/s11051-012-1063-6>
- Król, A., Pomastowski, P., Rafińska, K., Railean-Plugaru, V., Buszewski, B. (2017). Zinc oxide nanoparticles: Synthesis, antiseptic activity and toxicity mechanism. *Advances in Colloid and Interface Science*. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2017.07.033>
- Lemire, J. A., Harrison, J. J., Turner, R. J. (2013). Antimicrobial activity of metals: mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews Microbiology*, 11(6): 371. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>
- Mamonova, I., Babushkina, I., Norkin, I., Gladkova, E., Matasov, M., Puchin'yan, D. (2015). Biological activity of metal nanoparticles and their oxides and their effect on bacterial cells. *Nanotechnologies in Russia*, 10(1-2): 128-134.
<https://doi.org/10.1134/S1995078015010139>
- Mandal, S., Natarajan, S., Tamilselvi, A., Mayadevi, S. (2016). Photocatalytic and antimicrobial activities of zinc ferrite nanoparticles synthesized through soft chemical route: A magnetically recyclable catalyst for water/wastewater treatment. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 4(3): 2706-2712.
<https://doi.org/10.1016/j.jece.2016.05.020>
- Muthukumar, H., Chandrasekaran, N. I., Mohammed, S. N., Pichiah, S., Manickam, M. (2017). Iron oxide nano-material: Physicochemical traits and *in vitro* antibacterial propensity against multidrug resistant bacteria. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 45: 121-130. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.09.014>
- Prado, V., Vidal, R., Durán, C. (2012). Aplicación de la capacidad bactericida del cobre

- en la práctica médica. *Revista médica de Chile*, 140(10): 1325-1332.
<https://doi.org/10.4067/S0034-98872012001000014>
- Raghunath, A., Perumal, E. (2017). Metal oxide nanoparticles as antimicrobial agents: A promise for the future. *International journal of antimicrobial agents*, 49(2): 137-152. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.11.011>
- Rankin, D. W. (2009). *CRC handbook of chemistry and physics*, David R. Lide (ed.): Taylor & Francis.
- Rufus, A., Sreeju, N., Philip, D. (2016). Synthesis of biogenic hematite (α -Fe₂O₃) nanoparticles for antibacterial and nanofluid applications. *RSC Advances*, 6(96): 94206-94217. <https://doi.org/10.1039/C6RA20240C>
- Santhoshkumar, J., Kumar, S. V., Rajeshkumar, S. (2017). Synthesis of zinc oxide nanoparticles using plant leaf extract against urinary tract infection pathogen. *Resource-Efficient Technologies*, 3(4): 459-465.
<https://doi.org/10.1016/j.reffit.2017.05.001>
- Sawai, J., Kojima, H., Igarashi, H., Hashimoto, A., Shoji, S., Sawaki, T. et al. (2000). Antibacterial characteristics of magnesium oxide powder. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 16(2):187-194. <https://doi.org/10.1023/A:1008916209784>
- Sawai, J. (2003). Quantitative evaluation of antibacterial activities of metallic oxide powders (ZnO, MgO and CaO) by conductimetric assay. *Journal of microbiological methods*, 54(2): 177-182. [https://doi.org/10.1016/s0167-7012\(03\)00037-x](https://doi.org/10.1016/s0167-7012(03)00037-x)
- Sawai, J., Yoshikawa, T. (2004). Quantitative evaluation of antifungal activity of metallic oxide powders (MgO, CaO and ZnO) by an indirect conductimetric assay. *Journal of applied microbiology*, 96(4): 803-809.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2004.02234.x>
- Stankic, S., Suman, S., Haque, F., Vidic, J. (2016). Pure and multi metal oxide nanoparticles: Synthesis, antibacterial and cytotoxic properties. *Journal of nanobiotechnology*, 14(1): 73. <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0225-6>
- Tadic, M., Kopanja, L., Panjan, M., Kralj, S., Nikodinovic-Runic, J., Stojanovic, Z. (2017). Synthesis of core-shell hematite (α -Fe₂O₃) nanoplates: Quantitative analysis of the particle structure and shape, high coercivity and low cytotoxicity. *Applied Surface Science*, 403: 628-634. <https://doi.org/10.1016/j.apsusc.2017.01.115>
- Vázquez-Olmos, A., Ramos-Bautista, A., Fern, A., Sato-Berru, R. (2008). Co₃O₄ and CuO nanoparticles obtained by a solvent-free method. *Nano Science & Nano Technology: An Indian Journal*, 2(1).
- Vázquez-Olmos, A., Redón, R., Fernández-Osorio, A., Saniger, J. (2005a). Room-temperature synthesis of Mn₃O₄ nanorods. *Applied Physics A: Materials Science & Processing*, 81(6): 1131-1134. <https://doi.org/10.1007/s00339-005-3291-4>
- Vázquez-Olmos, A., Redón, R., Rodríguez-Gattorno, G., Mata-Zamora, M. E., Morales-Leal, F., Fernández-Osorio, A. L. et al. (2005b). One-step synthesis of Mn₃O₄ nanoparticles: Structural and magnetic study. *Journal of colloid and interface science*, 291(1): 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2005.05.005>
- Vázquez-Olmos, A., Redón, R., Fernández-Osorio, A., Sato-Berru, R., Saniger, J. (2016). CuO nanoparticles with PAMAM dendrimers. *Journal of Coordination Chemistry*, 69(6): 1039-1049. <https://doi.org/10.1080/00958972.2016.1153079>

- Vázquez-Olmos, A. R., Gómez-Peralta, J. I., Sato-Berru, R. Y., Fernández-Osorio, A. L. (2014). Diluted magnetic semiconductors based on Mn-doped In₂O₃ nanoparticles. *Journal of Alloys and Compounds*, 615: S522-S525. <https://doi.org/10.1016/j.jallcom.2014.01.085>
- Velasco-Arias, D., Díaz, D., Santiago-Jacinto, P., Rodríguez-Gattorno, G., Vázquez-Olmos, A., Castillo-Blum, S. (2008). Direct interaction of colloidal nanostructured ZnO and SnO₂ with NO and SO₂. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 8(12): 6389-6397.
- Vincent, M., Hartemann, P., Engels-Deutsch, M. (2016). Antimicrobial applications of copper. *International journal of hygiene and environmental health*, 219(7): 585-591. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2016.06.003>
- Wang, L., Hu, C., Shao, L. (2017). The antimicrobial activity of nanoparticles: Present situation and prospects for the future. *International journal of nanomedicine*, 12: 1227.
- Wang, Z. L. (2004). Nanostructures of zinc oxide. *Materials today*, 7(6): 26-33. <https://doi.org/10.2147/IJN.S121956>
- Wen-da, W., Yu, Z., Yue-xin, C. (2016). Stenting for chronic obstructive venous disease: A current comprehensive meta-analysis and systematic review. *Phlebology*, 31(6): 376-389. <https://doi.org/10.1177/0268355515596474>
- World Health Organization (2018). *Antimicrobial resistance*. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/> (Consultado, 15 de febrero, 2018).
- Yamamoto, O., Ohira, T., Alvarez, K., Fukuda, M. (2010). Antibacterial characteristics of CaCO₃-MgO composites. *Materials Science and Engineering: B*, 173(1): 208-212. <https://doi.org/10.1016/j.mseb.2009.12.007>
- Zhu, L., Basnet, P., Larson, S. R., Jones, L. P., Howe, J. Y., Tripp, R. A. et al. (2016). Visible light-induced photoelectrochemical and antimicrobial properties of hierarchical CuBi₂O₄ by facile hydrothermal synthesis. *ChemistrySelect*, 1(8): 1518-1524. <https://doi.org/10.1002/slct.201600164>

Acrílico termopolimerizable enriquecido con nanopartículas de cobre: evaluación antibacteriana y citotóxica

Thermo-polymerizable acrylic enriched with copper nanoparticles: Antibacterial and cytotoxic evaluation

Liliana Argueta-Figueroa,^{1,*} Daniela Itzel Mesta-Pichardo,^{*}
Nayely Torres-Gómez,^{**} O. Martínez-Alvarez,^{***}
Ángel David Paulino-González,^{*} M. C. Arenas-Arrocena^{2,*}

ABSTRACT: The objective of this study was to determine the bacterial inhibition on *S. aureus*, *E. coli* and *E. faecalis*, as well as the cytotoxicity of thermo-polymerizable acrylic (PMMA) enriched with copper nanoparticles (Cu NPS) on human gingival fibroblasts. Cu NPS are an area of interest in dentistry especially for its potential antibacterial effect. PMMA is one of the materials whose use is very widespread in current dental practice, but it has bacterial and fungal proliferation, which is why it is necessary to look for new strategies for its improvement. The data obtained in the present study show that the incorporation of Cu NPS in the surface of the PMMA improves its antibacterial properties, either through the inhibition of the bacterial growth, as well as in the bacterial adhesion to its surface. In addition, it exhibits adequate cytotoxicity since it turned out to be light to moderate. Due to the above, this material could be an option to be used in removable prosthesis bases of thermocurable PMMA.

KEYWORDS: copper nanoparticles, acrylic resins, bacterial growth, cell viability, biocompatibility.

Recibido: 10 de enero de 2018.

Aceptado: 28 de abril de 2018.

¹ Liliana Argueta-Figueroa agradece a DGAPA-UNAM por la beca posdoctoral brindada. Gracias por el financiamiento otorgado a través de PAPIIT IN225516 y IA204516. PAPIIME: PE210616, PE201617 y PE208518; SENER-CONACYT proyecto no. 207450 (CEMIE-Sol/27), CONACYT-México (CB176450) y SENER-CONACYT (245811), y Red Farmoquímicos de CONACYT. Gracias a Uvaldo Hernández-Balderas, por el análisis XRD realizado en CCIQS UAEM-UNAM, y a Marina Vega-González por el soporte técnico.

² Autor para correspondencia: (carenas@enes.unam.mx), (mcaa05@gmail.com).

^{*} Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Área de Nanoestructuras y Biomateriales, Laboratorio de Investigación Interdisciplinaria, León, Guanajuato, México.

^{**} Universidad Autónoma del Estado de México-Universidad Nacional Autónoma de México, Centro Conjunto de Investigación en Química Sustentable, Toluca, Estado de México, México.

^{***} Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, Ciudad de México, México.

RESUMEN: El objetivo de este estudio fue determinar la inhibición bacteriana sobre *S. aureus*, *E. coli* y *E. faecalis*, así como la citotoxicidad de acrílico termopolimerizable (PMMA) enriquecido con nanopartículas de cobre (Cu NPS) sobre fibroblastos gingivales humanos. Las Cu NPS resultan un área de interés en odontología especialmente por su potencial efecto antibacterial. El PMMA es uno de los materiales cuyo uso se encuentra muy difundido en la actual práctica odontológica, pero presenta proliferación bacteriana y fúngica, por lo cual es necesario buscar nuevas estrategias para su mejoramiento. Los datos obtenidos en el presente estudio muestran que la incorporación de Cu NPS en la superficie del PMMA mejora sus propiedades antibacterianas, ya sea a través de la inhibición del crecimiento bacteriano, así como en la adhesión bacteriana a su superficie. Además, exhibe adecuada citotoxicidad ya que ésta resultó ser de ligera a moderada. Debido a lo anterior, este material podría ser una opción para ser empleado en bases de prótesis removibles de PMMA termocurable.

PALABRAS CLAVE: nanopartículas de cobre, resinas acrílicas, crecimiento bacteriano, viabilidad celular, biocompatibilidad.

Introducción

Las resinas acrílicas son polímeros muy utilizados en odontología, pues constituyen un material costeable, accesible y de fácil manipulación. (Frazer *et al.*, 2005). Las resinas acrílicas de interés en odontología son las derivadas del ácido acrílico y del ácido metacrílico, que polimerizan por adición y presentan propiedades adecuadas en cuanto a su estabilidad fisicoquímica, manipulación y estética (Pfeiffer y Rosenbauer, 2004). El acrílico termopolimerizable es uno de los materiales cuyo uso se encuentra más difundido en la actual práctica odontológica, con éste se fabrican, usualmente, tanto dientes provisionales como bases para dentaduras parciales o totales, mediante la polimerización de partículas de polvo de polimetilmetacrilato (PMMA) prepolimerizado mezcladas con monómero de metacrilato de metilo (MMA) (Wieckiewicz *et al.*, 2016). Sin embargo, la frecuente colonización de las superficies acrílicas puede generar la presencia de inflamación, dolor e infecciones que afectan a los pacientes que han sido rehabilitados con este material. Diferentes especies de *Candida* y de bacterias se han aislado del 63.3% de las prótesis y de los tejidos bucales de los pacientes desdentados en comparación con aquellos pacientes que conservan sus dientes (Abbas A. Jafari *et al.*, 2014). Debido a esto, la búsqueda de nuevas estrategias para la mejora de este material es indispensable (Arenas-Arrocena *et al.*, 2017).

El desarrollo en la manufactura de este tipo de polímeros es notable y se ve favorecido por los avances tecnológicos actuales, resultando de particular interés para áreas emergentes y prometedoras como la nanotecnología en donde en fechas recientes las investigaciones se han enfocado en el desarrollo de polímeros combinados con NPs metálicas (Allaker y Memarzadeh, 2014). La nanotecnología es considerada una tecnología reciente que partiendo de dimensiones de 1 a 100 nm manipula los materiales con la finalidad de mejorar el diseño, elaboración y propiedades de los mismos a nivel macroscópico (European-Commission 2014).

Con base en la nanoescala antes referida las partículas esféricas dentro de este rango son denominadas nanopartículas (NPs) y éstas poseen propiedades únicas en relación con su naturaleza, tamaño, distribución, morfología y tendencia a la aglomeración (Uskokovic, 2013). Si bien la nanotecnología se ha visto inmersa en todos los campos de la odontología, destaca principalmente su aplicación en la elaboración de materiales de restauración para potenciar sus propiedades y conferirles otras deseables, como propiedades antibacterianas; este potencial efecto resulta de particular interés en materiales que se utilicen para aplicaciones clínicas que impliquen un mayor riesgo para el desarrollo y crecimiento bacteriano, como lo son las bases para dentaduras (Hannig y Hannig, 2013).

Las nanopartículas metálicas más utilizadas y estudiadas en cuanto a su efecto antibacterial son las de dióxido de titanio, plata y óxido de zinc. Sin embargo en fechas recientes las nanopartículas de cobre (Cu NPs) han resultado un área de interés debido a sus propiedades antimicrobianas y antifúngicas, lo que lo hace un elemento promisorio y potencialmente viable para distintas aplicaciones (Camacho-Flores *et al.*, 2015). En un estudio *in vitro* evaluó la actividad antimicrobiana de las Cu NPs y se encontró que la concentración mínima inhibitoria (MIC) fue de 10 µg/ml para *E. coli*, mientras que para *S. aureus* y *S. mutans* fue de 100 µg/ml. (Argueta-Figueroa *et al.*, 2014), sin embargo no se evaluó la biocompatibilidad. Al revisar la literatura es notorio que se ha determinado dicha actividad antimicrobiana en las nanopartículas metálicas, pero es infrecuente que también se evalúe simultáneamente su citotoxicidad. En otro estudio, se determinó la citotoxicidad en células provenientes de la epidermis de la piel humana de micropartículas y NPs de óxido de cobre (II) (CuO) así como de cloruro de cobre (CuCl₂), con fines de comparación, el contenido de cobre en todos los grupos fue equivalente a 0.21 mg/ml (170 ppm) y se encontró que la viabilidad celular disminuyó al 50% con las micropartículas de CuO, al 87% con NPs de CuO, y al 83% con CuCl₂ (Cohen *et al.* 2013). Sin embargo, se ha postulado que el análisis del impacto biológico y los posibles efectos citotóxicos de los materiales, y en especial de las nanopartículas, debido a sus interacciones a nivel celular, deben ser determinados a la par, con la finalidad de ponderar el riesgo-beneficio de dichos materiales para un uso eficiente y responsable (García-Contreras *et al.*, 2015).

Por lo tanto, el propósito de este estudio fue determinar la inhibición bacteriana (sobre *S. aureus*, *E. coli* y *E. faecalis*) así como la citotoxicidad (sobre fibroblastos gingivales humanos) de acrílico termopolimerizable (PMMA) enriquecido con nanopartículas de cobre.

Material y método

Materiales

Cloruro de cobre (CuCl₂, Sigma-Aldrich, St Luis, MO, EUA.), borohidruro de sodio (NaBH₄, Sigma-Aldrich), citrato de sodio (Na₃C₆H₅O₇, Sigma-Al-

drieh), alcohol isopropílico (Karl, S. A. de C. V. León, Gto., México), yeso (Tipo IV, Manufacturera Dental Continental S. A. de C. V. México), separador yeso-yeso (Mcd dental, Zapopan, Jal. México), acrílico termopolimerizable (PMMA, Opticryl, New Stetic, Powerline Road, Florida, EUA), metilmetacrilato (Opticryl, New Stetic), caldo Mueller-Hinton (Sigma-Aldrich), agar Mueller-Hinton (Sigma-Aldrich), 3-(4,5- dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazol (MTT, Sigma-Aldrich), dimetilsulfóxido (DMSO, J. T. Baker, Phillipsburg, NJ, EUA), Alfa Modificación del Medio de Eagle (α -MEM, Life Technologies, Gibco[®], Gran Island, NY, EUA), suero fetal bovino (FBS, Life Technologies, Gibco[®]), penicilina/estreptomicina (Life Technologies, Gibco[®]) y Glutamax (Life Technologies, Gibco[®]), tripsina (Life Technologies, Gibco[®]), EDTA-2Na (Life Technologies, Gibco[®]), solución buffer (PBS(-), Life Technologies, Gibco[®]).

Síntesis de las nanopartículas de cobre

La síntesis de Cu NPs se realizó mediante el método de reducción química de acuerdo con un método previamente reportado (Argueta-Figueroa *et al.*, 2014) con ligeras modificaciones; se empleó CuCl_2 como precursor, NaBH_4 como agente reductor y citrato de sodio como agente estabilizador, este último se agregó a la solución de las nanopartículas de cobre cuando la reacción se completó y se mantuvo en agitación por 10 minutos más. El producto obtenido, se lavó con acetona tres veces con el propósito de retirar residuos de la reacción. Las nanopartículas se suspendieron en agua deionizada, alcohol isopropílico, o se secaron a 60°C antes de realizar los análisis correspondientes de acuerdo a la naturaleza de cada prueba como se describe a continuación en las secciones posteriores.

Caracterización de nanopartículas

Se llevó a cabo la caracterización de las nanopartículas de cobre suspendidas en solución acuosa a través del análisis Uv-vis, empleando un espectrofotómetro (Thermo Scientific, St. Luis, MO, EUA). El espectro obtuvo en un rango de 400-800 nm.

El análisis de tamaño de partícula y morfología se realizó mediante microscopía de transmisión electrónica, TEM (JEOL mod. JEM-1010). Las nanopartículas de cobre se suspendieron en alcohol isopropílico, se sonicaron durante media hora y se colocó una gota en una rejilla de cobre recubierta con fomvar y carbono para la obtención de las micrografías.

Por otro lado, la fase cristalina y la composición de las nanopartículas de cobre se determinaron a través de difracción de rayos X (DRX), utilizando un difractómetro Bruker D8 Advance de rayos X (Frankfurt, Alemania), operado a 35 kV, 30 mA, con radiación $\text{CuK}\alpha 1$ (longitud de onda $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) y filtro de cobre. El difractograma de rayos X se obtuvo en un rango de 2θ de 0° a 80° con una velocidad de paso de 0.049° .

Procesamiento de los discos de acrílico termopolimerizable (PMMA)

Se fabricaron discos de cera rosa toda estación con un tamaño de 15 mm de diámetro con un grosor de 3 mm, lo cual permitió que los discos fueran colocados en los pocillos de la microplaca de 24 pocillos. Se pulieron los discos de cera con espátula de lecrón y se alisaron con monómero y gasas. Todas las superficies internas de la mufia se aislaron con petrolato para evitar que el yeso se adhiriera a ellas. Se vertió yeso tipo IV en la parte inferior de la mufia, se colocaron discos de cera, previa aplicación de petrolato en la superficie de los discos e introduciendo hasta la mitad del grosor de éstos para evitar retenciones.

Después de que el yeso fraguó, se aisló la superficie de éste con separador yeso-yeso y se inició una segunda fase de inclusión de yeso tipo IV cerrando con la mufia superior y cubriendo los discos con el yeso. Una vez terminado el tiempo de fraguado del yeso, se abrió la mufia y se retiraron los discos de cera. Se preparó PMMA termopolimerizable colocando el monómero en un recipiente de vidrio y sobre éste se adicionó el polímero en una relación de tres partes de polímero y una parte de monómero en volumen. El recipiente permaneció cerrado hasta que el acrílico alcanzó el estado filamentososo, entonces se colocó en la mufia, se cubrió con una lámina de polietileno y se cerró la mufia. La mufia se prensó en forma lenta hasta llegar a 1500 psi. Se descargó la prensa, se destapó la mufia y se removió la película de polietileno, retirando el excedente de acrílico. Se cerró nuevamente la mufia y se aplicó una presión definitiva de 2000 psi. Después del prensado final y todavía bajo presión, se instalaron los tornillos, hasta que éstos se apoyaron en la superficie de la mufia.

El horno de microondas que se empleó para la polimerización, debe tener una potencia mínima de 800 watts y máxima de 1300 watts. Se colocó la mufia sobre el plato giratorio dentro del horno, con los tornillos hacia abajo. En la primera fase, se programó el horno 3 minutos a una potencia de 40%. En la segunda fase, se dejó 4 minutos con la mufia dentro del horno apagado. En la tercera fase, se programó el horno 3 minutos a la máxima potencia. Por último, se retiró la mufia del microondas y se colocó en una tina con agua fría, durante 45 minutos. Posteriormente, se retiraron los tornillos de la mufia y se separan cuidadosamente la mufia de la contramufia. Se eliminaron las irregularidades de la muestra dejando una superficie lisa y tersa con ayuda de lijas de agua grano fino.

Recubrimiento del acrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

Los discos de acrílico se colocaron en el Spin Coater (Holmarc Opto-mechanics, modelo HO-TH-05, Kalamassery, India) y se recubrieron con 40 µl de Cu NPs a diferentes concentraciones (31.5, 15.75, 7.875, 3.9375 y 0 µg). Se inició dicho recubrimiento colocando 40 µl de la solución de las nanopartículas con el dispositivo funcionando a 1500 rpm por 15 s y, posteriormente, a 1200 rpm por otros 15 s. Por último, se colocaron los discos en el horno a 60 °C por 60 s.

Evaluación de la inhibición bacteriana en acrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

Los experimentos sobre la actividad antimicrobiana se llevaron a cabo según lo descrito por el Instituto de Estándares Clínicos y de Laboratorio (CLSI) (Wikler 2009). La inhibición bacteriana de las Cu NPS en los discos de acrílico termopolimerizable (PMMA) se probó contra las bacterias patógenas humanas *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* y *Enterococcus faecalis* determinando la concentración inhibitoria mínima (MIC) y la concentración bactericida mínima (MBC) siguiendo el método de dilución en caldo. En una microplaca de 24 pocillos se colocaron los discos de acrílico con recubrimiento a diferentes concentraciones de Cu NPS, discos de acrílico sin recubrimiento, controles positivo y negativo, cada uno por triplicado.

En cada pocillo se adicionó 1 mL caldo Mueller-Hinton. Previamente se habían empleado medios selectivos para cultivar cada cepa y después cada una se cultivó en medio no selectivo y se incubó a 37 °C durante 24 h, el día previo al experimento, para obtener cultivos bacterianos frescos, los cuales se usaron para preparar el respectivo patrón de McFarland de cada cepa bacteriana. Cada patrón de McFarland se diluyó en relación 1:20 utilizando solución salina al 8%. Después de la colocación de los discos en cada pocillo se inoculó cada uno asépticamente con la respectiva suspensión bacteriana (la concentración final fue de aproximadamente 5×10^5 CFU/ml). Una vez inoculada, la microplaca se incubó a 37 °C durante 24 h, en una incubadora con agitación a 200 rpm. Se traspasaron 100 µl de la solución de cada uno de los pocillos a una caja de 96 pocillos y se agregaron 100 µl de MTT (0.0002 g/ml) disuelto en PBS en cada pocillo, se incubó la placa durante 4 h y se adicionaron 100 µl de DMSO en cada pocillo. La presencia o ausencia de turbidez en cada pocillo se observó mediante el método MTT. La densidad óptica se leyó en un lector de microplaca (Thermo Scientific, St. Luis, MO, EUA) a 595 nm.

Los resultados se expresaron como porcentaje de las bacterias viables en comparación con los controles no tratados. La concentración mínima de los pocillos que no mostraron turbidez (ausencia a simple vista de los cristales de formazano) se registró como MIC, para cada cepa bacteriana. El MBC se identificó mediante la determinación de la concentración más baja de agente antibacteriano que reduce la viabilidad del inóculo bacteriano inicial por $\geq 99.9\%$ o ≥ 3 log de reducción del recuento de inóculo. Para esto, se subcultivaron los pocillos en placas de agar Mueller-Hinton para corroborar los datos obtenidos a partir de la lectura de la densidad óptica antes mencionada.

Evaluación de la adhesión bacteriana en acrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

Se realizaron experimentos de adhesión bacteriana utilizando cepas dos bacterianas gram-positivas (*S. aureus* y *E. faecalis*) y una cepa gram-negativa (*E.*

coli). La prueba de adhesión bacteriana se realizó como sigue: en una caja de 24 pocillos, se colocaron 6 ml de caldo nutriente Mueller–Hinton en cada uno de los pocillos. Posteriormente se inocularon los pocillos con la respectiva cepa bacteriana a una concentración equivalente a 0.5 de McFarland, es decir, de 1×10^8 CFU/mL. A continuación, los especímenes (discos de PMMA con nanopartículas de cobre a diferentes concentraciones, así como los controles de PMMA sin nanopartículas) se colocaron en los pocillos. Después de 24 h de incubación a 37 °C bajo agitación continua a 100 rpm, se retiraron cuidadosamente los especímenes del medio, las bacterias adheridas se lavaron con PBS para retirar a aquellas bacterias que se encuentran no adheridas a los especímenes. Las bacterias adheridas a cada disco de PMMA se removieron con hisopos estériles y se cuantificaron mediante subcultivos de 100 μ l a una placa de agar Mueller–Hinton y se contaron las bacterias supervivientes después de 24 h de cultivo a 37 °C como CFU. Cada experimento se repitió por triplicado.

Evaluación de la citotoxicidad en acrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

Cultivo celular. Se subcultivaron fibroblastos gingivales humanos (HGF) en su división celular número 8 en un plato de 10 cm con α -MEM, FBS, penicilina 100 UI/mL, estreptomycin 100 mg/ml y 1% de Glutamax. Las células se recogieron después mediante tratamiento con tripsina al 0.25%, EDTA–2Na en PBS(-).

Ensayo de actividad citotóxica. Se inocularon células HGF (2×10^5 células/ml) en cada pocillo de una microplaca de 24 pocillos y se incubaron durante 48 h para conseguir la adherencia y proliferación celular completa. En cada pocillo se colocan los discos de acrílico con recubrimiento a diferentes concentraciones de Cu NPs, discos de acrílico sin recubrimiento, controles positivo y negativo, cada uno por triplicado, se incubó por 24 h. El porcentaje de células viables se determinó mediante el método MTT. Este método consiste en reemplazar el medio de cultivo con MTT (0.2 mg / ml) disuelto en DMEM y las células se incubaron durante 4 h a 37 °C. Después de sustituir el medio, el producto de formazano se disolvió con DMSO. Las células viables permanecen en el fondo de los pocillos, por lo que el sobrenadante se separa y se lava tres veces, después se realizan las lecturas de los pocillos a una absorbancia óptica de 570 nm usando un lector de microplacas. Adicionalmente, se obtuvieron imágenes en el microscopio óptico (Leica DMIL Led, Axi CAM MRC Zeiss, Alemania). El grado de citotoxicidad se clasificó de acuerdo con la ISO 10993-5, Evaluación biológica de dispositivos médicos, Parte 5: pruebas de citotoxicidad *in vitro*, la cual clasifica como no citotóxico (viabilidad celular superior al 75%), ligeramente citotóxica (viabilidad celular que varía entre 50% y 75%), moderadamente citotóxica (viabilidad celular que varía entre 25% y 50%) y severamente citotóxica (viabilidad celular inferior a 25%).

Resultados y discusión

Caracterización

El cobre, conocido desde hace mucho tiempo por su actividad antibacteriana y por su costo relativamente bajo, es un atractivo agente biocida (Camacho-Flores *et al.*, 2015). El coste económico de las NPs de cobre es bajo en comparación con otros nanomateriales metálicos como el oro y la plata. El uso práctico de las nanopartículas de Cu se enfrenta a la principal dificultad que surge de su inestabilidad debido a la oxidación que sufre en contacto con el ambiente. Además, la estabilidad coloidal de las nanopartículas así como su solubilidad en agua son factores indispensables para su potencial uso en aplicaciones biológicas. Por lo que el empleo de nanopartículas solubles en agua es necesario para asegurar su solubilidad en este medio. En lo que respecta a la caracterización de las nanopartículas de cobre, en la literatura se ha reportado que las nanopartículas de cobre metálico tienen una banda de absorción centrada en 570 y 600 nm asignada a la resonancia del plasmón superficial, pero debido a que el cobre se oxida fácilmente en condiciones ambientales, las nanopartículas podrían presentar una monocapa de óxido la cual puede ser identificada como una banda de absorción residual centrada en 800 nm (Khanna *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2010; Silvester *et al.*, 1991). En la figura 1, se observa un valor máximo en 593 nm, por lo que podemos concluir que se obtuvieron nanopartículas de cobre metálico y que el surfactante utilizado evitó la oxidación, ya que no se observa la banda de 800 nm correspondiente al óxido de cobre.

En la figura 1b), se muestra la micrografía del producto de la síntesis de las nanopartículas de cobre recubiertas con el citrato, se distingue que las nanopartículas tienen una morfología similar y una distribución de tamaño uniforme. Se observa un aglomerado de nanopartículas poliedrales, las cuales presentan un tamaño promedio de menor a 20 nm.

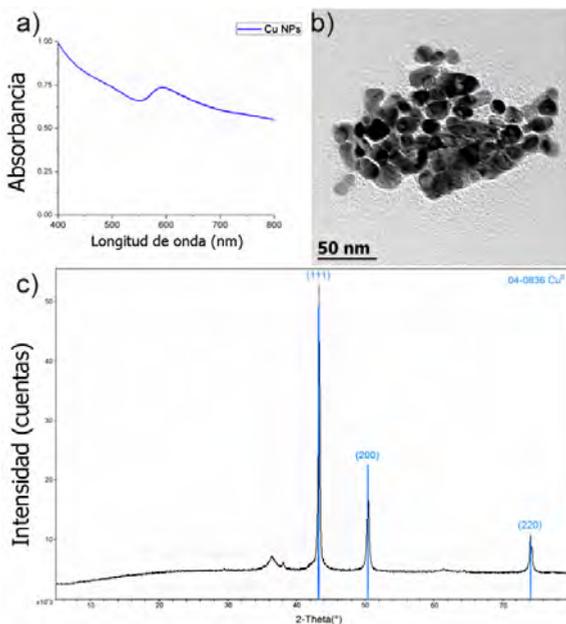
En la figura 1c) se muestra el patrón de difracción obtenido, los picos de difracción indexados (111), (200) y (220), indican la presencia de cobre metálico, al ser comparados con la tarjeta cristalográfica JCPDS 04-0836.

Evaluación de la inhibición bacteriana en acrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

Las nanopartículas metálicas pueden incorporarse en la superficie de un polímero o incorporarse a la matriz. En particular, las nanopartículas de cobre han sido impregnadas en la superficie de fibras de algodón, látex y otros materiales poliméricos (Borkow y Gabbay, 2005).

Los resultados de este estudio pueden observarse en la figura 2, donde hay un efecto de inhibición del crecimiento bacteriano sobre las bacterias en estudio al estar en contacto con las nanopartículas de cobre sobre los discos de PMMA. En diversos estudios se ha mostrado que las técnicas actuales para procesar bases acrílicas para dentaduras producen cierto grado de porosi-

FIGURA 1 a) Espectro Uv-vis de las nanopartículas de cobre. b) Micrografía de TEM en donde se aprecia la morfología y tamaño de las Cu NPs sintetizadas. c) Difractograma de las nanopartículas de cobre.

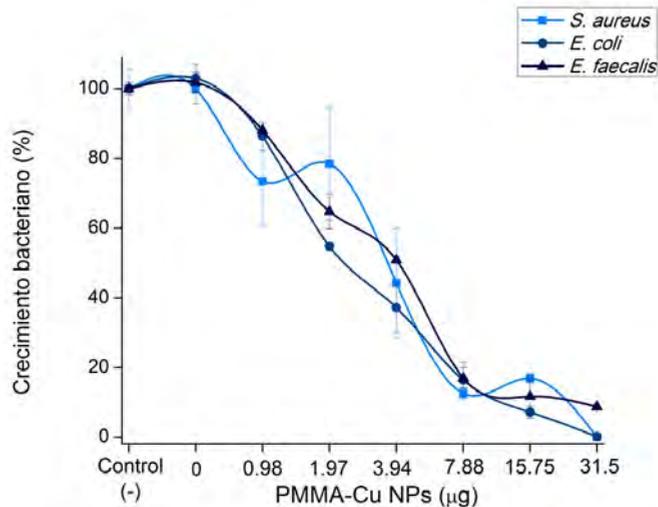


Fuente: Elaboración de los autores.

dades, las cuales permiten la colonización bacteriana (Lee, Lee y Nam, 2008). Una forma de abordar este problema es cubriendo la superficie de PMMA con nanomateriales que exhiban un efecto antimicrobiano. Desde la introducción de agentes antimicrobianos basados en nanopartículas, éstos han generado un gran interés (García-Contreras *et al.*, 2011). Se han discutido diversos mecanismos para explicar la actividad de los materiales nanoestructurados, como la liberación de iones desde la superficie de las nanopartículas, la internalización a través de la pared celular, la producción de especies reactivas de oxígeno y el daño estructural a la membrana debido a vértices presentes en la morfología de las nanoestructuras (Lemire, Harrison y Turner, 2013; Fu *et al.*, 2014; Mandal, 2016; Van Dong, Ha y Kasbohm, 2012). Por lo que resulta crucial la búsqueda de superficies que cuenten con efecto de inhibición bacteriana. A la máxima concentración de estudio, que fue 31.5 μg por disco de PMMA, se encontró una reducción del crecimiento bacteriano de 99.9%, 99.8% y 91.3% para *S. aureus*, *E. coli* y *E. faecalis*, respectivamente, lo que indica que existe una inhibición bacteriana considerable. En este estudio se emplearon *S. aureus* y *E. coli* como referentes para bacterias gram positivas y gram negativas, respectivamente.

Se observa en el presente estudio al igual que los resultados de otros reportes en la literatura que las bacterias gram positivas resultan más sensi-

FIGURA 2. Gráfico de la inhibición del crecimiento bacteriano al estar en contacto con las nanopartículas de cobre sobre PMMA a diferentes concentraciones.



Fuente: Elaboración de los autores.

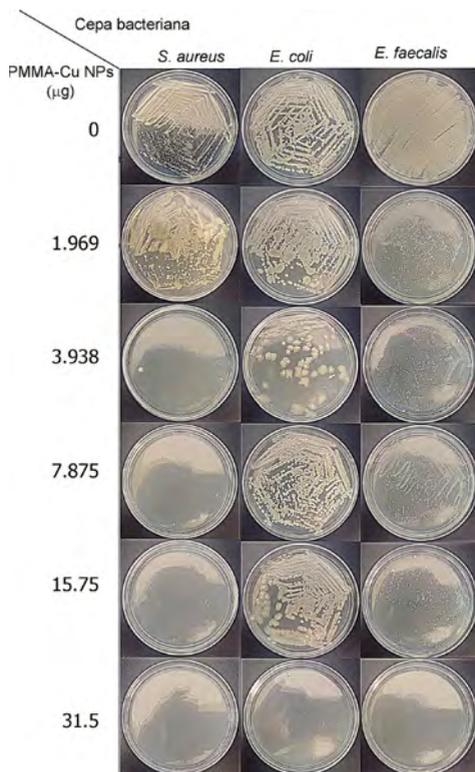
bles en comparación con las gram negativas a la acción de las nanopartículas, lo cual es atribuible al tipo de membrana. Mientras que las bacterias gram negativas presentan dos membranas lipídicas entre las que se localiza una fina pared celular de peptidoglicano, las bacterias gram positivas presentan una única membrana lipídica, siendo la pared de peptidoglicano mucho más gruesa. Sin embargo, la bacteria que se empleó por su resistencia a muchos agentes antibióticos fue *E. faecalis*. Dicha bacteria se caracteriza por resistir condiciones consideradas extremas, como ser capaz de sobrevivir en un medio con un pH de hasta 11 (McHugh *et al.*, 2004). Por lo que el efecto de la inhibición bacteriana alcanzada en este estudio fue menor que en las dos bacterias mencionadas anteriormente; por lo tanto, para *E. faecalis*, el efecto del PMMA-Cu NPs puede considerarse bacteriostático. En otros estudios se ha reportado el uso de nanopartículas metálicas para proporcionar al PMMA un efecto antimicrobiano. Se ha determinado la inhibición bacteriana de PMMA-Cu NPs inmovilizadas con bentonita para *S. aureus* (ATCC 25123), y los autores concluyeron que este material exhibe un efecto bacteriostático para la cepa en estudio (Weickmann *et al.*, 2005). Además se ha desarrollado un material de PMMA-dióxido de titanio (TiO₂) con actividad antibacteriana, para la fabricación de prótesis dentales impresas en 3D (Totu *et al.*, 2017). Al parecer, el PMMA-TiO₂ (preparado por sol-gel) presenta un efecto antibacteriano fotoinducido para la reducción en el crecimiento bacteriano bajo la luz natural interior, pues casi el 100% de *S. aureus* y *E. coli*, se inactivaron con 2 horas de iluminación. En compa-

ración con el PMMA sin ningún tratamiento, también se demuestra la capacidad superior de antiadhesión de la superficie de PMMA-TiO₂. (Su *et al.*, 2010). Otras nanopartículas de óxido metálico que también se han utilizado para su integración a PMMA son las nanopartículas de dióxido de hierro. Estas nanopartículas mejoraron las propiedades antimicrobianas y mecánicas de las resinas acrílicas (Acosta-Torres *et al.*, 2014). También se ha demostrado que la incorporación de nanopartículas en el PMMA resulta en un material biocompatible y que presenta buenas propiedades físicas y mecánicas (Moreno-Maldonado *et al.*, 2012).

Evaluación de la adhesión bacteriana en acrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

Se encontró que existe una disminución de la adhesión bacteriana de las cepas en estudio a la superficie de PMMA con nanopartículas cobre que es dosis-dependiente, es decir, que a mayor concentración de las nanopartículas en la superficie de los discos de PMMA

FIGURA 3. Imágenes de los subcultivos que muestran la inhibición de la adhesión bacteriana al estar en contacto con nanopartículas de cobre sobre la superficie de PMMA a diferentes concentraciones.

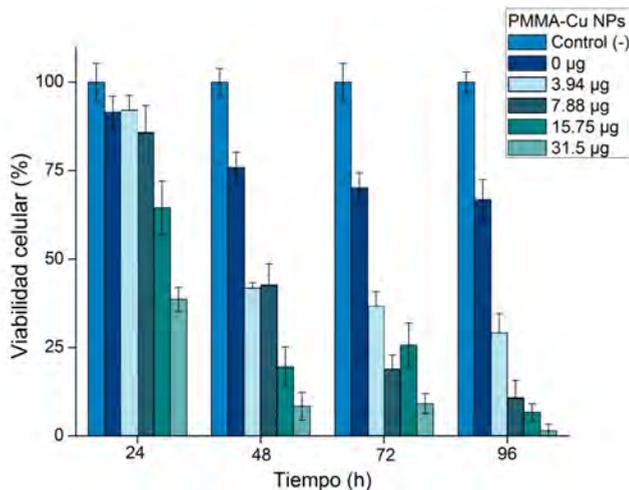


Fuente: Elaboración de los autores.

menor es la adhesión de las bacterias (figura 3). *S. aureus* fue la bacteria que presentó una mayor disminución en la adherencia sobre el PMMA-Cu NPs, mientras que *E. coli* y *E. faecalis* solamente no presentaron adherencia bacteriana a la concentración más alta (31.5 µg por disco).

En otros estudios previos, se ha observado que la adherencia de *Candida albicans* se redujo significativamente en el grupo de PMMA con nanopartículas de plata en comparación del PMMA sin nanopartículas (Acosta-Torres *et al.*, 2012). Además del efecto a través de los mecanismos antibacteriales propios de las nanopartículas, es posible que al colocarse las nanopartículas sobre la superficie del PMMA éstas ocupen los espacios de formados por las porosidades propias del procesamiento de este polímero. Dicho efecto físico a través de la reducción de la rugosidad sobre la superficie del PMMA también es posible que prevenga la adhesión bacteriana (Acosta-Torres *et al.*, 2011).

FIGURA 4. Gráfico de citotoxicidad de las nanopartículas de cobre en fibroblastos gingivales humanos (HGF) a diferentes intervalos de tiempo.



Fuente: Elaboración de los autores.

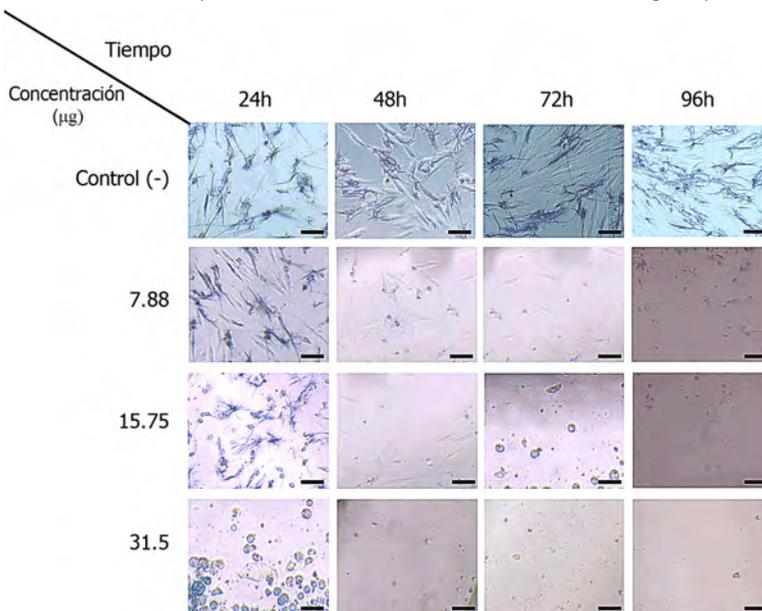
Evaluación de la citotoxicidad enacrílico termopolimerizable (PMMA) con nanopartículas de cobre

En la figura 4 puede observarse la viabilidad celular en los discos deacrílico termopolimerizable (PMMA). De acuerdo con la Norma ISO I10993-5 resultando que el PMMA sin nanopartículas, a las 24 horas, presenta una viabilidad superior al 75%, por lo que se considera no citotóxico, sin embargo, a las 48, 72 y 96 h muestra una citotoxicidad ligera (viabilidad celular menor a 75%). En general, a las 24 horas, se observa una citotoxicidad de ligera a moderada para las dos concentraciones más altas de nanopartículas sobre PMMA. Sin embargo, es evidente que la citotoxicidad aumenta conforme se incrementan los intervalos de tiempo. También se observa que, mientras mayor es la concentración de las nanopartículas, la viabilidad celular decrece, por lo tanto exhiben un comportamiento dosis-dependiente.

Se observa en las imágenes de microscopía óptica la viabilidad de HGF a intervalos de 24, 48, 72 y 96 h en función de la concentración del recubrimiento de las nanopartículas de cobre en los discos de PMMA (figura 5). Las bases para dentaduras formadas por resinaacrílica de PMMA, que están en contacto con la mucosa oral del paciente, es un aspecto crítico para la biocompatibilidad en contacto con los tejidos, por lo cual resulta importante conocer el grado de citotoxicidad.

La citotoxicidad de PMMA se correlaciona con los métodos de polimerización, la temperatura, el ciclo de polimerización y el tiempo de almacenamiento de la resinaacrílica puede influir en la cantidad de monómero residual y la citotoxicidad del material. El PMMA termopolimerizable en sí, presenta un cierto grado de citotoxicidad (Neves *et al.*, 2013) lo cual concuerda con los resultados del presente estudio.

FIGURA 5. Imágenes de microscopía óptica a una magnificación de 200x. Se observa la viabilidad de HGF a intervalos de 24, 48, 72 y 96 h en función de la concentración del recubrimiento de las Cu NPs en los discos de acrílico termopolimerizable (PMMA). La barra de escala en cada imagen representa 5 μm .



Fuente: Elaboración de los autores.

Conclusiones

Bajo las condiciones de este estudio, puede concluirse que la incorporación de nanopartículas de cobre en la superficie del PMMA termopolimerizable mejora sus propiedades a través de la inhibición del crecimiento bacteriano y la inhibición de la adhesión bacteriana en su superficie. El PMMA sin nanopartículas mostró una disminución en la viabilidad celular, la cual aumenta en función del tiempo de exposición. La citotoxicidad que exhibió el PMMA enriquecido con nanopartículas de cobre exhibió una citotoxicidad dosis-dependiente, la cual también se incrementa en función del tiempo de exposición.

Referencias

- Abbas Ali Jafari, Abbas Fallah-Tafti, Ali Fattahi-bafghi, Benafsha Arzy (2014). Comparison the occurrence rate of oral candida species in edentulous denture wearer and dentate subjects. *International Journal of Medical Laboratory*, 1(1): 15-21.
- Acosta-Torres, L. S., Arenas, M. C., Nuñez-Anita, R. E., Barceló-Santana, F. H., Álvarez-Gayosso, C. A., Palacios-Alquisira, J., de la Fuente-Hernández, J., Cajero-Juárez, M y Castaño, V. M. (2014). Nanopigmented acrylic resin cured

- indistinctively by water bath or microwave energy for dentures. *Journal of Nanomaterials*, vol. 2014: 3. Hindawi Publishing Corp.
- Acosta-Torres L. S., López-Marín, L. M., Nunez-Anita, R. E., Hernández-Padrón, G. y Castaño, V. M. (2011). Biocompatible metal-oxide nanoparticles: Nanotechnology improvement of conventional prosthetic acrylic resins. *Journal of Nanomaterials*, vol. 2011: 12. Hindawi Publishing Corp.
<https://doi.org/10.1155/2011/941561>
- Acosta-Torres, L. S., Mendieta, I., Nuñez-Anita, R. E., Cajero-Juárez, M. y Castaño, V. M. (2012). Cytocompatible antifungal acrylic resin containing silver nanoparticles for dentures. *International Journal of Nanomedicine*, 7: 4777-4786.
<https://doi.org/10.2147/IJN.S32391>
- Allaker, R. P. y Memarzadeh, K. (2014). Nanoparticles and the control of oral infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 43(2): 95-104.
<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2013.11.002>
- Arenas-Arrocena, M. C., Argueta-Figueroa, L., García-Contreras, R., Martínez-Arenas, O., Camacho-Flores, B., Del Pilar Rodríguez-Torres, M., De la Fuente-Hernández, J. y Acosta-Torres, L. S. (2017). New trends for the processing of poly (methyl methacrylate) biomaterial for dental prosthodontics. En *Acrylic Polymers in Healthcare*, 1st ed, InTech, 43-74. <https://doi.org/10.5772/intechopen.69066>
- Argueta-Figueroa, L., Morales-Luckie, R. A., Scougall-Vilchis, R. J. y Olea-Mejía, O. F. (2014). Synthesis, characterization and antibacterial activity of copper, nickel and bimetallic Cu-Ni nanoparticles for potential use in dental materials. *Progress in Natural Science-Materials International*, 24(4): 321-328.
<https://doi.org/10.1016/j.pnsc.2014.07.002>
- Borkow, G. y Gabbay, J. (2005). Copper as a biocidal tool. *Current Medicinal Chemistry*, 12(18): 2163-2175. Bentham Science Publishers.
<https://doi.org/10.2174/0929867054637617>
- Camacho-Flores, B. A., Martínez-Álvarez, O., Arenas-Arrocena, M. C., García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., De La Fuente-Hernández, J. y Acosta-Torres, L. S. (2015). Copper: Synthesis techniques in nanoscale and powerful application as an antimicrobial agent. *Journal of Nanomaterials*, 2015: 1-7.
<https://doi.org/10.1155/2015/415238>
- Cohen, D., Soroka, Y., Ma'or, Z., Oron, M., Portugal-Cohen, M., Brégégère, F. M., Berhanu, D., Valsami-Jones, E., Hai, N. y Milner, Y. (2013). Evaluation of topically applied copper (II) oxide nanoparticle cytotoxicity in human skin organ culture. *Toxicology in vitro*, 27(1): 292-298, Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.tiv.2012.08.026>
- Van Dong, P., Ha, C. H. y Kasbohm, J. (2012). Chemical synthesis and antibacterial activity of novel-shaped silver nanoparticles. *International Nano Letters*, 2(1): 9, Springer.
- European-Commission (2014). EU-European Commission Recommendation on the definition of nanomaterial. <<http://osha.europa.eu/en/news/eu-european-commissionrecommendation-on-the-definition-of-nanomaterial>>.
- Frazer, R. Q., Byron, R. T., Osborne, P. B. y West, K. P. (2005). PMMA: An essential

- material in medicine and dentistry. *Journal of long-term effects of medical implants*, 15(6): 629-639.
<https://doi.org/10.1615/JLongTermEffMedImplants.v15.i6.60>
- Fu, P. P., Xia, Q., Hwang, H.-M., Ray, P. C. y Yu, H. (2014). Mechanisms of nanotoxicity: Generation of reactive oxygen species', *Journal of food and drug analysis*, vol. 22, no. 1, Elsevier, 64-75. <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2014.01.005>
- García-Contreras, R., Argueta-Figueroa, L., Mejía-Rubalcava, C., Jiménez-Martínez, R., Cuevas-Guajardo, S., Sánchez-Reyna, P. A. y Mendieta-Zeron, H. (2011). Perspectives for the use of silver nanoparticles in dental practice. *International Dental Journal*, 61(6): 297-301.
<https://doi.org/10.1111/j.1875-595X.2011.00072.x>
- García-Contreras, R., Sugimoto, M., Umemura, N., Kaneko, M., Hatakeyama, Y., Soga, T., Tomita, M., Scougall-Vilchis, R. J., Contreras-Bulnes, R., Nakajima, H. y Sakagami, H. (2015). Alteration of metabolomic profiles by titanium dioxide nanoparticles in human gingivitis model. *Biomaterials*, 57: 33-40.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.03.059>
- Hannig, M. y Hannig, C. (2013). Nanobiomaterials in preventive dentistry. En Subramani, K., Ahmed, W. y Hartsfield, J. K. (eds.), *Nanobiomaterials in clinical Dentistry*, 167-186.
- Khanna, P. K., Gaikwad, S., Adhyapak, P. V., Singh, N. y Marimuthu, R. (2007). Synthesis and characterization of copper nanoparticles. *Materials Letters*, 61(25): 4711-4714, Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2007.03.014>
- Lee, C.-J., Lee, M.-S. y Nam, K.-Y. (2008). Inhibitory effect of PMMA denture acrylic impregnated by silver nitrate and silver nano-particles for *Candida albicans*. *Journal of the Korean Chemical Society*, 52(4): 380-386, Korean Chemical Society.
- Lemire, J., Harrison, J. J. y Turner, R. J. (2013). Antimicrobial activity of metals: Mechanisms, molecular targets and applications. *Nature Reviews. Microbiology*, 11(6): 371-384. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3028>
- Mandal, B. K. (2016). Scopes of green synthesized metal and metal oxide nanomaterials in antimicrobial therapy. En Alexandru Grumezescu (ed.), *Nanobiomaterials in antimicrobial therapy: Applications of nanobiomaterials*. 210-300.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-42864-4.00009-9>
- McHugh, C. P., Zhang, P., Michalek, S. y Eleazer, P. D. (2004). pH required to kill *Enterococcus faecalis* in vitro. *Journal of endodontics*, 30(4): 218-219, Elsevier.
<https://doi.org/10.1097/00004770-200404000-00008>
- Moreno-Maldonado, V., Acosta-Torres, L. S., Barceló-Santana, F. H., Vanegas-Lancón, R. D., Plata-Rodríguez, M. E. y Castano, V. M. (2012). Fiber-reinforced nanopigmented poly (methyl methacrylate) as improved denture base. *Journal of Applied Polymer Science*, 126(1): 289-296, Wiley Online Library.
<https://doi.org/10.1002/app.36913>
- Neves, C. B., Lopes, L. P., Ferrão, H. F., Miranda, J. P., Castro, M. F. y Bettencourt, A. F. (2013). Ethanol postpolymerization treatment for improving the biocompatibility of acrylic relines. *BioMed Research International*, vol. 2013: 1-10.
<https://doi.org/10.1155/2013/485246>

- Pfeiffer, P. y Rosenbauer, E.-U. (2004). Residual methyl methacrylate monomer, water sorption, and water solubility of hypoallergenic denture base materials. *The Journal of prosthetic dentistry*, 92(1): 72-78, Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/S0022391304002057>
- Silvester, E. J., Grieser, F., Sexton, B. A. y Healy, T. W. (1991). Spectroscopic studies on copper sulfide sols. *Langmuir*, 7(12): 2917-2922, ACS Publications.
<https://doi.org/10.1021/la00060a009>
- Su, W., Wang, S., Wang, X., Fu, X. y Weng, J. (2010). Plasma pre-treatment and TiO₂ coating of PMMA for the improvement of antibacterial properties. *Surface and Coatings Technology*, 205(2): 465-469. <https://doi.org/10.1016/j.surfcoat.2010.07.013>
- Totu, E. E., Nechifor, A. C., Nechifor, G., Aboul-Enein, H. Y. y Cristache, C. M. (2017). Poly (methyl methacrylate) with TiO₂ nanoparticles inclusion for stereolithographic complete denture manufacturing- the future in dental care for elderly edentulous patients? *Journal of Dentistry*, 59: 68-77, Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/j.jdent.2017.02.012>
- Uskokovic, V. (2013). Entering the era of nanoscience: Time to be so small. *Journal Biomed Nanotechnol*, 9(9): 1441-1470. <https://doi.org/10.1166/jbn.2013.1642>
- Weickmann, H., Tiller, J. C., Thomann, R. y Mülhaupt, R. (2005). Metallized organoclays as new intermediates for aqueous nanohybrid dispersions, nanohybrid catalysts and antimicrobial polymer hybrid nanocomposites. *Macromolecular Materials and Engineering*, 290(9): 875-883, Wiley Online Library.
<https://doi.org/10.1002/mame.200500153>
- Wieckiewicz, M., Wolf, E., Richter, G., Meissner, H. y Boening, K. (2016). New concept of polymethyl methacrylate (PMMA) and polyethylene terephthalate (PET) surface coating by Chitosan. *Polymers*, 8(132).
<https://doi.org/10.3390/polym8040132>
- Wikler, M. A. (2009). *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Clinical and Laboratory Standards Institute, Approved Standard M7-A7, CLSI.
- Zhang, Q.-L., Yang, Z.-M., Ding, B.-J., Lan, X.-Z. y Guo, Y.-J. (2010). Preparation of copper nanoparticles by chemical reduction method using potassium borohydride. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China*, vol. 20, Elsevier, s240-s244. [https://doi.org/10.1016/S1003-6326\(10\)60047-7](https://doi.org/10.1016/S1003-6326(10)60047-7)

Estudio de la citotoxicidad de películas nanohíbridas con matriz de poliestireno reciclado

Study of the cytotoxicity of nanohybrid films with recycled polystyrene matrix

Alejandra Blanco-Hernández,* René García Contreras,**
Paloma Serrano Díaz** y Genoveva Hernández-Padrón***

ABSTRACT: The present work shows the development of hybrid films adapting the sol-gel process with an adequate control in the design of the experimental conditions in order to incorporate silica nanoparticles to a recycled polystyrene polymer matrix (PSR). For a better incorporation between the silica and the PSR it was necessary to functionalize the recycled polystyrene with carboxyl groups of abietic acid (PSRF). The PSR used for the preparation of nanohybrid films was obtained from fast food packaging products. The cytotoxicity of the PSR films without substrate was evaluated, showing viability to be used as protective films on glass substrates, this is of high relevance due to the fact that they do not present a health risk. The hybrid materials were characterized by infrared spectroscopy. Also, mechanical and thermal properties of the hybrid materials developed were evaluated. The glass transition temperature increased for functionalized hybrid materials (HPSF) and recycled-functionalized hybrid materials (HPSRF) due to the presence of abietic acid and silica. All materials increased their contact angle and hydrophobic capacity compared to that of the uncoated substrate. The incorporation of silica particles within the polymer matrix shows interesting improvements in the evaluated properties compared to the hybrid materials obtained from commercial polystyrene (PS). Derived from these results, the materials developed in this work are suggested for applications such as coatings on glass substrates with self-cleaning properties in terms of hydrophobicity and UVA radiation protection, which are of great technological relevance today.

KEYWORDS: recycled polystyrene, hybrid films, cytotoxicity, hydrophobicity.

RESUMEN: En el presente trabajo se muestra el desarrollo de películas híbridas adaptando el proceso sol-gel con un control adecuado en el diseño de las condiciones experimentales con el fin de incorporar nanopartículas de sílice a una matriz polimérica de poliestireno reciclado (PSR). Para una mejor incorporación entre la sílice y el PSR fue necesario funcionalizar el poliestireno reciclado con grupos carboxilo de ácido abiótico (PSRF). El PSR utilizado para la preparación de películas nanohíbridas se obtuvo a partir de productos de empaques de comida rápida. Se evaluó la citotoxicidad de las películas de PSR sin sustrato, mostrando viabilidad de utilizarse como películas

Recibido: 21 de noviembre de 2017.

Aceptado: 15 de abril de 2018.

* Instituto Politécnico Nacional-Zacatenco, Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas, Ciudad de México, México.

** Universidad Nacional Autónoma de México, Escuela Nacional de Estudios Superiores Unidad León, Guanajuato, México.

*** Universidad Nacional Autónoma de México, Centro de Física Aplicada y Tecnología Avanzada, Departamento de Nanotecnología Campus Juriquilla, Querétaro, México.

Autora para correspondencia: (genoveva@unam.mx).

protectoras en sustratos de vidrio, lo anterior es de alta relevancia debido a que no presentan riesgo para la salud. Los materiales híbridos fueron caracterizados por las espectroscopías infrarrojo. También se evaluaron propiedades mecánicas y térmicas de los materiales híbridos desarrollados. La temperatura de transición vítrea incrementó para los materiales híbridos funcionalizados (HPSF) y los materiales híbridos reciclados–funcionalizados (HPSRF) debido a la presencia del ácido abiético y la sílice. Todos los materiales incrementaron su ángulo de contacto y la capacidad hidrófoba comparando con el del sustrato sin recubrir. La incorporación de partículas de sílice dentro de la matriz polimérica muestra mejoras interesantes en las propiedades evaluadas en comparación con los materiales híbridos obtenidos a partir de poliestireno comercial (PS). Derivado de estos resultados, los materiales desarrollados en este trabajo se sugieren para aplicaciones como recubrimientos en sustratos de vidrio con propiedades de autolimpieza en términos de hidrofobicidad y protección a la radiación UVA que hoy en día son de gran relevancia tecnológica.

PALABRAS CLAVE: poliestireno reciclado, películas híbridas, citotoxicidad, hidrofobicidad.

Introducción

La búsqueda de nuevas alternativas a la biodegradabilidad, el reciclado o la reutilización de materiales poliméricos abre hoy en día una línea de investigación muy amplia e importante (Maharana y Mohanty, 2014). La preocupación que nos atañe a los seres humanos es proteger o remediar el medio ambiente que hemos ido deteriorando (Ilgenenfriz, 1975; Sanchez, *et al.*, 2011; Gerasin, *et al.*, 2013). Es por esa razón que en este trabajo se propone la reutilización de poliestireno cristal que desechamos cotidianamente a través de contenedores transparentes de alimentos o bebidas.

La propuesta del presente trabajo es reciclar poliestireno como recubrimiento de ventanas con características repelentes al agua, antiempañantes o autolimpiables pues se sabe que los polímeros como el LDPE, HDPE, PS, PET, entre otros, polímeros son utilizados en este tipo de aplicaciones (Stevenson, White, 2012; Borsoia *et al.*, 2014; Hwang, *et al.*, 2008). Primeramente se modificó la superficie del PS y PSR con un grupo hidrofóbico, con el fin de mejorar las características hidrófobas del polímero. Asimismo, se incorporaron nanopartículas de sílice en el PS y PSR funcionalizado (PSF y PSRF), combinando las características del poliestireno y de la sílice a través del proceso sol–gel (Hosseini *et al.*, 2011; Zou *et al.*, 2008; Hernández–Padrón *et al.*, 2003), lo que promete un mejor desempeño hidrofóbico del recubrimiento. En trabajos anteriores se han observado propiedades de alta resistencia termo–mecánica, y anticorrosión en sustratos metálicos (Hernández–Padrón *et al.*, 2010, 2015). La incorporación de estas nanopartículas se realiza mediante el proceso sol–gel. Es menester mencionar que a partir de las condiciones iniciales en el proceso sol–gel es posible manipular las características químicas y físicas de los nuevos materiales a niveles desde moleculares hasta nanométricos (Kotoky y Dolui, 2006; BaoLi y DuXin, 2007). Las propiedades de estos materiales no sólo dependen de sus componentes individuales sino también de su morfología y propiedades interfaciales. Esto dirige a prever todas las propiedades finales del material. Actualmente, la idea para producir nuevos materiales es

predecir las propiedades antes de elaborar un material, este hecho conduce a seguir ampliando conocimientos en el área de los materiales híbridos.

En estos nuevos nanomateriales la incorporación de los soles de sílice sobre la superficie de la matriz polimérica da por resultado nuevas y muy interesantes propiedades, las cuales fueron evaluadas mediante diferentes técnicas analíticas. Con base en los resultados obtenidos mediante la caracterización de los materiales desarrollados éstos pueden ser de relevancia tecnológica, debido a que, con un adecuado control en el diseño de las condiciones experimentales, se puede desarrollar una amplia gama de estos nuevos materiales sin generar efectos colaterales a la salud.

Una medida importante para medir la repelencia (hidrofobicidad) al agua en el recubrimiento es la disminución del ángulo de contacto en la interfase con el sustrato. La hidrofobicidad del recubrimiento fue evaluada a través de la medición del ángulo de contacto, tomando el criterio del ángulo de contacto formado, siendo menor a 40° C para una superficie hidrofílica, y un ángulo de contacto mayor a 70° C se considera como superficie hidrofóbica (Howarter *et al.*, 2008).

Todos los materiales desarrollados mostraron propiedades de hidrofobicidad, antiempañamiento y transparencia, así como propiedades mecánicas tales como resistencia a la flexión. Por otra parte, las muestras no mostraron citotoxicidad con un rango de viabilidad de 75-103%. Lo anterior permite abrir una nueva alternativa viable para la reutilización del poliestireno cristal, generando recubrimientos de alta calidad en cuanto a propiedades ópticas y mecánicas.

Procedimiento experimental

Materiales

Todas las muestras se prepararon usando Tetraethyl orthosilicate (TEOS de Aldrich Chem.), agua destilada, tolueno grado reactivo (J. T. Baker), poliestireno cristal comercial (Resirene Co.) y poliestireno reciclado de contenedores de bebidas frías.

Funcionalización de poliestireno comercial y reciclado (PSF y PSRF)

Cada uno de los poliestirenos se funcionalizaron con grupos carboxilo. El poliestireno correspondiente se mezcló con ácido abiético (AA) en solución de tolueno en una relación peso de PS o PSR con AA de 0.1, usando peróxido de benzoilo en una relación molar de 1×10^{-2} respecto al AA, la mezcla se mantuvo en agitación mecánicamente durante 1h (Hernández-Padrón *et al.*, 2014).

Preparación de materiales híbridos HPSR y HPSRF

El material híbrido de cada uno de los poliestirenos funcionalizados (PSF y PSRF) se preparó a partir de soluciones anteriores. Por separado, TEOS con tolueno se mezcló con agitación magnética por 10 minutos. Posteriormente se

mezcló con la solución de poliestireno funcionalizado correspondiente, la solución se incorpora con agitación vigorosa. La solución resultante se agitó y se dejó en reflujo durante 1 h.

Caracterización

La caracterización de los materiales resultantes se llevó a cabo por espectroscopia FTIR (Fourier-transform infrared spectroscopy) El análisis infrarrojo se realizó en un espectrómetro Bruker Vector 33, utilizando la técnica de reflectancia total atenuada (ATR) utilizando un cristal de diamante y 32 escaneos.

La morfología de los materiales híbridos se observó mediante microscopía electrónica de barrido (SEM). Las observaciones se llevaron a cabo en un microscopio de exploración Jeol JSM-5200. Las muestras se recubrieron con carbono por evaporación al vacío.

El análisis térmico TGA / DTA se llevó a cabo en un instrumento DuPont 951 operado en una atmósfera de aire a una velocidad de 10 K min⁻¹.

Cultivo de celular

Los fibroblastos gingivales humanos (HGF) se obtuvieron de una biopsia de tejido gingival durante la extracción de tercer molar de un paciente de 18 años de edad, con previa autorización del consentimiento informado. El proyecto fue autorizado por el Comité de Bioética de ENES Unidad León, UNAM. El tejido fue almacenado en solución salina buffer de fosfato (PBS) y antibióticos al 2% (100 UI/ml de penicilina G y 100 mg/ml de sulfato de estreptomycin), se lavó dos veces con PBS y el tejido fue dividido en explantes de 1 × 1 mm, aproximadamente. El tejido fue suspendido en medio α -MEM (Gibco) suplementado con el 20% de suero fetal bovino (FBS, Gibco), 1% de antibióticos y 1% de glutamina (Glutamax, Gibco) de estreptomycin (Gibco) e incubadas a 37 °C con una atmósfera de 5% de CO₂ y una humedad del 95% durante dos semanas hasta observar un crecimiento celular exponencial y con cambio del medio de cultivo cada tercer día. Los HGF tiene una esperanza de vida *in vitro* de aproximadamente de 40 PDL (Nivel doble de población). Las células se desprendieron enzimáticamente del plato de cultivo con 0.25% de tripsina-EDTA 0.025%-2Na (Gibco) para cada experimento. Después de que el cultivo celular primario fue establecido, los experimentos se llevaron a cabo usando medio DMEM complementado con 10% de FBS, antibiótico al 2% y glutamina al 2%.

Ensayo de actividad citotóxica

Células HGF fueron inoculadas a una densidad de 2 × 10⁵ células/ml en un plato de 96-pocillos e incubadas durante 48 horas a 37 °C con 5% de CO₂ y 95% de humedad relativa. Las películas fueron inoculadas (1-10 muestras) en cada uno de los pocillos y se agregó medio de cultivo suplementado fresco e incubadas por 24 horas. El número de células viables fue determinado por el método MTT. Brevemente, 0.2 mg/ml del reactivo MTT (Sigma) fue

mezclado en DMEM+10% FBS y se incubó durante 4 horas a 37° C con 5% de CO₂ y 95% de humedad relativa. El formazán fue disuelto completamente con sulfóxido de dimetil (DMSO, Karal) y analizado en un lector de microplaca (ThermoFisher Scientific) a 570 nm. Se utilizó como control pocillos de cultivo con células. Los ensayos se realizaron por triplicado a partir de tres experimentos independientes con base a la NOM ISO 10993 (Biological evaluation of medical devices – Part 5: Tests for *in vitro* cytotoxicity) donde la interpretación de la viabilidad celular y citotoxicidad resultante fue considerada de la siguiente manera: No citotóxico: 100-75%, ligeramente citotóxico: 74-50%, moderadamente citotóxico: 49-25%, y, extremadamente citotóxico: 24-0%.

Análisis estadístico

Para el ensayo de citotoxicidad se calculó la media, la desviación estándar y el porcentaje. Todos los datos fueron sometidos a pruebas de normalidad Shapiro-Wilks, prueba de ANOVA pos hoc de Tukey. La significancia estadística fue considerada con un $p < 0.05$ y un intervalo de confianza del 95%.

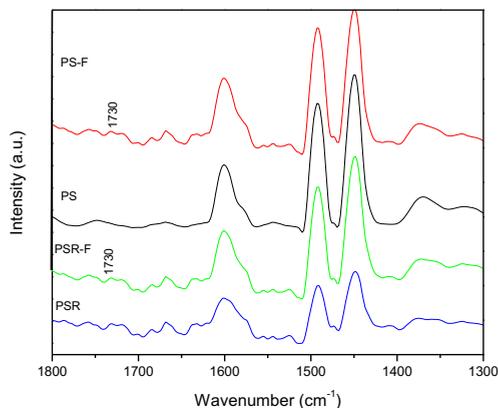
El ángulo de contacto fue medido en el recubrimiento del material preparado sobre el vidrio de superficie colocando una gota de agua (1 μ l) en la superficie, luego se tomó una imagen en la interfaz sólido-líquido con una cámara Cannon 70D. Estas imágenes se transformaron en escala de grises y se analizaron con el programa matemática. Las medidas se hicieron con cinco replicas.

Resultados y discusión

La figura 1 muestra los espectros de infrarrojo de las muestras: a) PSR, b) PSRF, c) PS y d) PSF, donde se puede observar la funcionalización del poliestireno tanto comercial como el reciclado con grupos carboxílicos debido a la presencia de las bandas de absorción en 1,730 y 1,226 cm⁻¹ del grupo funcional (C = O), esta última señal es atribuida a la vibración del grupo éster COC (Colthup, Wiberley, 1990).

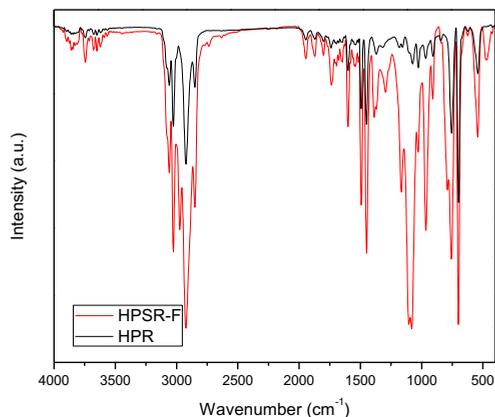
En la figura 2, se muestran los espectros de infrarrojo de los híbridos (a) HPRS y (b) HPSRF en donde se observan las bandas de absorción en la región entre 2,800 y 3,000 cm⁻¹, que están asociados con las bandas de absorción características de poliestireno (Colthup, Wiberley, 1990). En los grupos éster del carbonilo se perciben 1,730 cm⁻¹ y son evidencia de la reacción entre grupos OH (pertenecientes a grupos carboxílicos del PSF) y grupos silanol en la superficie de las partículas de sílice (Colthup, Wiberley, 1990). Esta reacción se ve favorecida por la alta electronegatividad del oxígeno y el par solitario de electrones fácilmente disponible del grupo carbonilo, y también por la naturaleza ácida de los grupos SiOH. De esta manera, las cadenas de polímero de PSF se unen a grupos silanol en la superficie de microesferas de SiO₂. También es posible observar que las bandas correspondientes a este

FIGURA 1. Espectros de FT-IR (a) PSR, (b) PSRF, (c) PS y (d) PSF.



Fuente: Elaboración de los autores.

FIGURA 2. Espectro de infrarrojo de los híbridos (a) HPRS y (b) HPSRF.



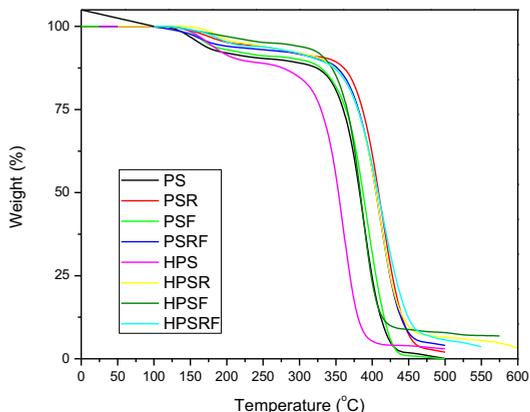
Fuente: Elaboración de los autores.

material híbrido en el intervalo de $1,200 - 900 \text{ cm}^{-1}$ se vuelven más anchas (con respecto a la misma señal proporcionada por el espectro de PSR) debido a la interacción entre grupos del polímero y OH grupos de las partículas de sílice.

De los termogramas TGA de los materiales preparados, se puede apreciar a partir de este gráfico que la creciente presencia de sílice y la funcionalización mejora la estabilidad térmica de los materiales híbridos, figura 3.

También se realizó un estudio fotográfico SEM de materiales híbridos y no híbridos. Estos materiales caracterizados muestran algunas observaciones importantes sobre las morfologías así como con respecto a algunas otras propiedades ópticas o interesantes de estos sólidos. En la figura 4, se

FIGURA 3. Termograma TGA de los materiales preparados.

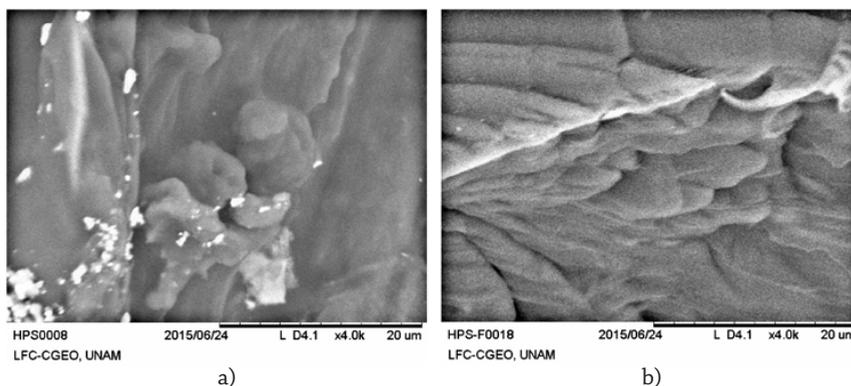


Fuente: Elaboración de los autores.

puede observar que el HPS presenta una segregación de cúmulos de partículas de sílice, es decir, la muestra no es homogénea, en el caso de HPSF, la muestra se puede observar muy homogénea en su superficie, no presenta cúmulos de partículas de sílice, lo cual se puede atribuir a una buena interacción del TEOS con el poliestireno funcionalizado.

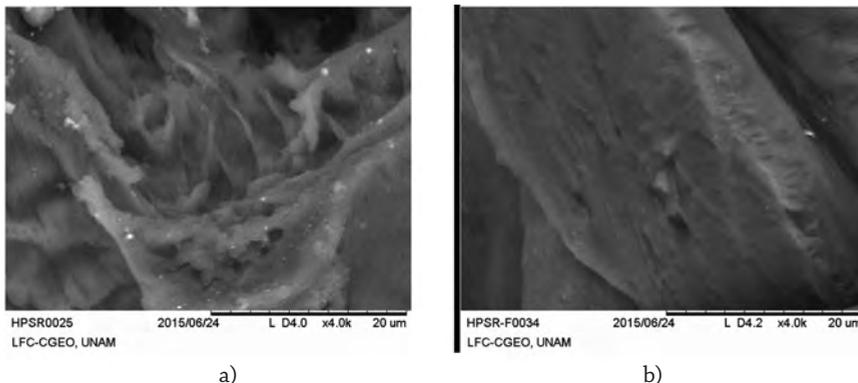
En la figura 5, se muestran las microfotografías de los materiales híbridos del poliestireno reciclado, y puede observarse una mayor interacción entre las partículas de sílice y el poliestireno reciclado funcionalizado. Como el caso anterior se puede suponer que el ácido abiético permite que las partículas de sílice puedan dispersarse en la matriz polimérica formando una superficie libre de cúmulos. Además, se puede observar que el HPSR no presenta cúmulos grandes como en el caso del HPS (figura 4a).

FIGURA 4. Micrografías SEM de (a) HPS y (b) HPSF.



Fuente: Elaboración de los autores.

FIGURA 5. Micrografías SEM de (a) HPSR y (b) HPSRF.

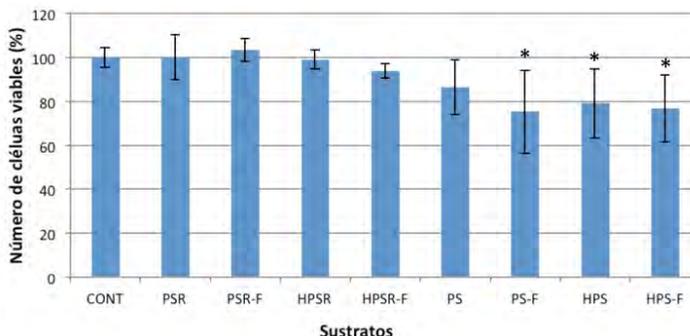


Fuente: Elaboración de los autores.

La idea general del estudio de la morfología de la superficie de los materiales híbridos es determinar la homogeneidad a partir de la dispersión de las partículas de sílice, porque esta característica es importante para determinar la transparencia, translucidez u opacidad de las películas (Hernández-Padrón, *et al.*, 2003), ya que la aplicación final de los híbridos es producir películas de recubrimiento sobre vidrio.

En la figura 6, se muestran los resultados de citotoxicidad donde se puede observar que las muestras de poliestireno reciclado y sus híbridos no mostraron citotoxicidad con una rango de viabilidad de 75-103% (0.526-1.021 absorbancia), con una ligera disminución de la viabilidad en las muestras poliestireno comercial (HPS, PSF y HPSF).

FIGURA 6. Actividad citotóxica de sustratos PSR, PSRF, HPSR, HPSRF, PS, PSF, HPS e HPSF, CONT (HGF control). Fibroblastos gingivales humanos (HGF) fueron inoculados en platos de 96-pocillos junto con las películas. La viabilidad celular fue determinada por el ensayo de MTT a 570 nm. El rango de viabilidad celular fue de 75-103% (0.526-1.021 absorbancia) *P<0.05, ANOVA pos hoc de Tukey.



Fuente: Elaboración de los autores.

El orden de la viabilidad celular correspondió de la siguiente manera: Muestra PSRF < PSR < HPSR < HPSRF < PS < HPS < HPSF y PSF. Las muestras PSF, HPS y HPSF redujeron significativamente la viabilidad celular ($p < 0.05$).

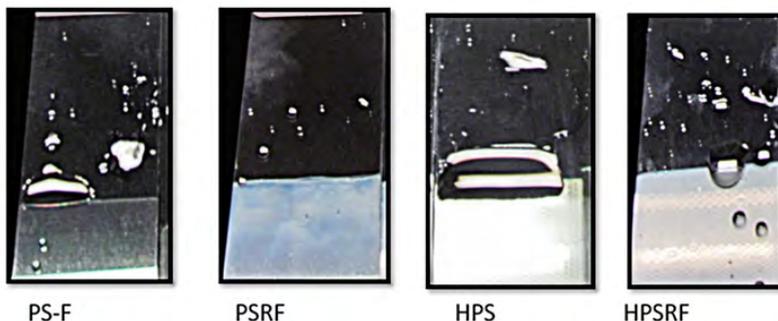
En la tabla 1, se muestran los resultados del ángulo de contacto del poliestireno reciclado, poliestireno comercial, los polímeros funcionalizados y sus híbridos correspondientes. Aquí podemos observar que en general el recubrimiento aumenta el ángulo de contacto permitiendo que el material tenga un comportamiento hidrofóbico con ángulos mayores a 400, como puede apreciarse en la fotografía 1, que muestra el comportamiento de las películas sobre el sustrato con el agua.

TABLA 1. Ángulo de contacto en sustrato de vidrio con recubrimiento.

Recubrimiento	Película original sin sustrato	Original con sustrato
Sustrato		37.6262
PSR	63.6669	67.5206
PSR-F	76.6075	82.0304
HPSR	74.7449	69.7435
HPSR-F	20.5801	68.2995
PS	82.1467	87.4552
PS-F	53.2858	77.4712
HPS	81.2538	81.5966
HPS-F	58.5432	78.8049

Fuente: Elaboración de los autores.

FOTOGRAFÍA 1. Prueba de hidrofobicidad de las películas sobre sustrato de vidrio.



Fuente: Obtenidas por los autores.

Conclusión

Se prepararon exitosamente materiales híbridos con poliestireno reciclado. Se introdujeron partículas de sílice a la matriz polimérica mediante el proceso sol-gel. La matriz polimérica fue modificada con ácido abiético, identificando mediante espectroscopía FT-IR el grupo carboxil de los polímeros funcionalizados (PSF y PRSF). El cual desaparece en los materiales híbridos (HPSF y HPSRF) lo cual sugiere una interacción del -COOH con los silanoles.

Por medio de SEM se observó que los híbridos de poliestireno (HPS y HPSR) muestran segregación de las partículas de sílice en la superficie de los materiales, en tanto los híbridos funcionalizados se observan más homogéneos, lo cual influye en la transparencia visual de los recubrimientos. Estos dos materiales híbridos también muestran un incremento en su Tg. La presencia de otros compuestos en el PSR, atribuidos a que el poliestireno es un material reciclado, esto no afecta el proceso de preparación ni las propiedades de hidrofobicidad y homogeneidad de los híbridos funcionalizados.

Los ángulos de contacto del poliestireno reciclado son muy similares al poliestireno comercial, obteniendo resultados satisfactorios de hidrofobicidad, por lo que estos recubrimientos pueden ser comercialmente interesantes ya que pueden aplicarse como recubrimientos autolimpiables, por ejemplo, en ventanas de edificios.

Los resultados de citotoxicidad muestran la viabilidad de usar las películas de poliestireno reciclado como recubrimientos sobre sustratos de vidrio, comparadas con sus análogas hechas con poliestireno comercial, lo cual abre una nueva alternativa para el reuso de este polímero basado en la metodología propuesta en este trabajo. Asimismo es factible que puedan ser fabricadas a nivel industrial.

Referencias

- BaoLi, O. U. y L. (2007). DuXin, Preparation of polystyrene/silica nanocomposites by radical copolymerization of styrene with silica macromonomer. *Sci. China Ser B-Chem.*, 50(3): 385-391.
- Borsoia, C.; K. H. Berwigh, L. C. Scienzac, B. C. D. A. Zoppas, R. N. Brandalisea, A. J. Zatteraa (2014). Behavior in simulated soil of recycled expanded polystyrene/waste cotton composites. *Materials Research*, 17(1): 275-283.
<https://doi.org/10.1590/S1516-14392013005000167>
- Colthup, B., Daly H., Wiberley E. (1990). *Introduction to infrared and Raman spectroscopy*. 3rd. Academic Press, Sn. Diego Cal.
- Gerasin, V. A.; E. M. Antipov, V. V. Karbushev, V. G. Kulichikhin, G. P. Karpacheva, R. V. Talroze, Y. V. Kudryavtsev (2013). New approaches to the development of hybrid nanocomposites: From structural materials to high-tech applications. *Russian Chemical Reviews*, 82(4): 303-332.
<https://doi.org/10.1070/RC2013v082n04ABEH004322>

- Hernández-Padrón, G.; F. Rojas, M. García-Garduño, M. A. Canseco y V. M. Castaño (2003). Development of hybrid materials consisting of SiO₂ microparticles embedded in phenolic-formaldehydic resin polymer matrices. *Mater. Sci. Eng. A*, 355: 338-47. [https://doi.org/10.1016/S0921-5093\(03\)00101-1](https://doi.org/10.1016/S0921-5093(03)00101-1)
- Hernández-Padrón, G.; M. García-Garduño y F. Rojas-González (2010). Hybrid materials based on functionalized epoxy resin networks. *Pigment and Resin Technology*, 39: 195-202. <https://doi.org/10.1108/03699421011055491>
- Hernández-Padrón, Genoveva; Teresa Gómez Quintero y Alejandra Blanco Hernández (2014). Development antifog nanohybrid consisting of polystyrene recycle matrix by sol-gel process. TechConnect World 2014, Nanotechnology Conferences and Expo-Nanotech 2014, *Nanotech*, 1, cap. 3: 218-219.
- Hernández-Padrón, G.; Domingo Rangel-Miranda, Gerardo Cedillo y Alejandra Blanco-Hernández (2015). Incorporation of nanohybrid films of silica into recycled polystyrene matrix. *Journal of Nanomaterials*, vol. 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/173949>
- Hossein, S. V.; A. Mohamadreza, N. Melsam, A. O. Iraj, S. Zahra, E. Mohamad (2011). Investigation of the fracture mechanism and mechanical properties of polystyrene/silica nanocomposite in various silica contents. *J. Mater. Sci.*, 46: 5628-5638. <https://doi.org/10.1007/s10853-011-5513-9>
- Howarter, J. A.; J. P. Youngblood (2008). Self-cleaning and next generation anti-fog surfaces and coatings. *Macromol. Rapid Commun.*, 29: 455-466. <https://doi.org/10.1002/marc.200700733>
- Hwang, D. R.; J. Hong, J. Lee y S. E. Shim (2008). In-situ synthesis of PS/(-)Silica composite particles in dispersion polymerization using an (±) amphoteric initiator. *Macromolecular Research*, 16(4): 329-336. <https://doi.org/10.1007/BF03218525>
- Ilgenfritz, E. M. (1975). Plastics waste handling practices in soil waste management, *Waste, Air and Soil Pollution*, 4: 191-198.
- Kotoky, T. y S. K. Dolui (2006). Synthesis of polystyrene/silica hybrid composites by the sol-gel method: Effect of introduction of a flexible component (butyl acrylate) into the silylated polystyrene backbone. *Colloid Polym Sci.*, 284: 1163-1169. <https://doi.org/10.1007/s00396-006-1498-3>
- Maharana, T.; Y. S. Negi y B. Mohanty (2014). Review article: Recycling of polystyrene. *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 46: 729-736. <https://doi.org/10.1080/03602550701273963>
- Sánchez, C.; P. Belleville, M. Popall y L. Nicole (2011). Applications of advanced hybrid organic-inorganic nanomaterials: From laboratory to markets. *Chemical Society Review*, 40: 696-753. <https://doi.org/10.1039/C0CS00136H>
- Stevenson, W.; J. R. White (2012). Photo-sensitivity of recycled photo-degraded polystyrene. *J. Mater. Sci.*, 37: 1091-1100.
- Zou, H.; W. Shishan y S. Jian (2008). Polymer/silica nanocomposites: Preparation, characterization, properties and applications. *Chemical Reviews*, 108: 3893-3957. <https://doi.org/10.1021/cr068035q>

NanoZebra: de la edad de piedra a la edad nano y cómo un pez puede ayudarnos a navegar por ellas

NanoZebra: From the stone age to the nano age and how a fish can help us navigate through them

Enrique Salas Vidal,^{*1} Denhi Schnabel Peraza*

ABSTRACT: Throughout the history of humanity, the discovery and use of materials has been an engine for the advancement of societies that have managed to take advantage of them. However, they have also represented emerging risks for health and the degradation of the environment due to the properties of the materials. In the present article a brief recount of this history is made from the stone age to the present day, as well as the value that the use of different models of organisms and in particular the zebrafish in the evaluation of toxicity as one of the fundamental aspects of studying the effects of nanomaterials.

KEYWORDS: zebrafish, nanomaterials, toxicity.

RESUMEN: A lo largo de la historia de la humanidad el descubrimiento y uso de materiales ha sido un motor para el avance de las sociedades que han logrado aprovecharlos. Sin embargo, también han representado riesgos emergentes para la salud y la degradación del medio ambiente debido a las propiedades de los materiales. En el presente artículo se hace un breve recuento de esta historia desde la edad de piedra hasta nuestros días, así como del valor que ha tenido el uso de diferentes modelos de organismos y en particular el pez cebra en la evaluación de la toxicidad como uno de los aspectos fundamentales de estudio de los efectos de los nanomateriales.

PALABRAS CLAVE: pez cebra, nanomateriales, toxicidad.

Introducción

La historia de la humanidad parecería estar definida principalmente por personajes que dieron forma a tradiciones religiosas, escuelas filosóficas, escuelas del conocimiento científico o bien porque lograron conquistar vastos territorios a través de largas campañas de invasiones que fueron registrados por su relevancia y cuyos legados aún ejercen una enorme influencia en la humanidad.

Recibido: 10 de enero de 2018.

Aceptado: 30 de abril de 2018.

* Universidad Nacional Autónoma de México, Instituto de Biotecnología, Departamento de Genética del Desarrollo y Fisiología Molecular. Cuernavaca, Morelos, México.

¹ Autor para correspondencia: (esalas@ibt.unam.mx).

Tradicionalmente la mayoría de las clases de historia en las escuelas, e incluso los textos en los que se sustentan, terminan por ser recuentos de temas y personajes “relevantes”. Sin embargo, los procesos históricos son sumamente complejos y requieren de un análisis más integral que nos permita llegar a tener cierto grado de entendimiento no solo del pasado, sino también del presente (Roberts, 2013). Hay elementos en los que habitualmente no se hace hincapié en muchos textos de historia, pero, no obstante, han sido de una relevancia indudable para la humanidad. Nos referimos en particular al descubrimiento y uso de materiales diversos con un papel definitorio en el destino de las sociedades que lograron utilizarlos. Algunos vestigios de estos materiales han perdurado hasta nuestros días e incluso han sido utilizados como referencia para describir o clasificar las primeras etapas o periodos de la prehistoria de la humanidad. De estas etapas, buena parte de lo que llegó a subsistir son herramientas o utensilios de la vida cotidiana fabricadas inicialmente con piedra, y, en etapas más avanzadas de la civilización, elaboradas con bronce y hierro.

Hoy en día podría parecer un poco primitiva la manera en cómo se llegaron a clasificar estas “edades” de la prehistoria de la humanidad denominadas: Edad de Piedra, de Bronce y de Hierro. Pero, tomemos en cuenta que estas primeras aproximaciones parecen haberse inspirado originalmente en el libro *De la naturaleza de las cosas* escrito por el filósofo romano Tito Lucrecio Caro hace más de dos mil años. A lo largo del tiempo esta forma de clasificación continuó utilizándose siendo formalizada por el anticuario y arqueólogo danés Christian Jürgensen Thomsen,¹ pudiéndose encontrar este tipo de clasificaciones aún en textos modernos.

Las primeras culturas recurrieron a materiales que encontraban en la naturaleza

Deseamos resaltar en el presente texto que los materiales empleados para confeccionar los diferentes utensilios, y que resistieron al paso del tiempo, abrieron una ventana al pasado por medio de la cual podemos darnos una idea tanto de las técnicas requeridas como de las habilidades particulares alcanzadas por diferentes culturas para aprovechar estos elementos (Tenner, 2009). Las primeras culturas recurrieron inicialmente a materiales encontrados en la naturaleza, logrando modificaciones mínimas en su composición comparativamente a lo que ocurre actualmente, pero mayores en cuanto a la forma de su fabricación y así producir herramientas de uso cotidiano importantes en la caza de sus alimentos para su subsistencia, así como para la recolección durante el periodo conocido como Edad de Piedra, en el cual, las comunidades primitivas lograron avances tecnológicos importantes per-

¹ https://en.wikipedia.org/wiki/Christian_J%C3%BCrgensen_Thomsen

mitiéndoles, eventualmente, desarrollar la ganadería y la agricultura. Con el tiempo, lograron obtener diferentes minerales a partir de fuentes naturales como el cobre, utilizado más adelante, en la Edad de Bronce, para generar aleaciones, y, mucho tiempo después, para aprovechar el hierro en la fabricación de acero durante la Edad de Hierro. Estos materiales junto con los avances científicos y las diferentes tecnologías alcanzadas moldearon la vida y la cultura de las comunidades humanas que las aprovecharon (American Chemical Society, 2017). Sin embargo, a lo largo de este camino de innovación y descubrimiento, los nuevos materiales que permitieron la fabricación de diferentes herramientas representaron, al mismo tiempo, nuevos riesgos para la salud de las personas que las producían. Algunos de ellos tuvieron su origen desde el descubrimiento de los primeros materiales como ocurrió con el desarrollo del bronce. Antiguamente, el bronce fue utilizado para la fabricación de utensilios, armas, monedas y joyas. Durante la Edad de Bronce la aleación para trabajarlo se realizaba con arsénico, tanto en el viejo mundo como en lo que ahora es el continente americano por algunas culturas precolombinas. Desafortunadamente, el uso del arsénico hace al proceso de fabricación del bronce altamente tóxico, pues el arsénico provoca un severo daño en los vasos sanguíneos desembocando en el desarrollo de gangrena en las extremidades, lo que se conoce como: “enfermedad del pie negro”. Eventualmente el arsénico fue remplazado por estaño, que es menos tóxico para la fabricación de bronce (Idrovo, 2005). El bronce en la actualidad se fabrica como una aleación de cobre con estaño principalmente.

Por supuesto, también otros metales han tenido un papel muy relevante en la fabricación de diferentes objetos de importancia en diversas culturas. Un ejemplo es el plomo, uno de los metales más extraídos a partir de yacimientos naturales, razón por la cual también es uno de los más liberados al ambiente a lo largo de la historia. Los depósitos naturales de plomo contienen también plata, mineral de alto valor económico y debido al desarrollo del proceso de extracción de la plata conocido como copelación, utilizado de forma dominante por cerca de 5,000 años, se ha contribuido enormemente a la liberación de plomo al medio ambiente (Nriagu, 1998). El plomo también se ha utilizado para la fabricación de objetos como tablillas para escribir, cañerías, bañeras o en forma de láminas para el recubrimiento de techos, entre otros.² Desafortunadamente, el plomo es muy tóxico y hay periodos de la historia de la humanidad en los que pudo haber contribuido a la caída de imperios, como probablemente ocurrió con el Imperio romano. Durante este último, una de las enfermedades pandémicas fue la gota, causada por la acumulación de ácido úrico debido a fallas en la actividad de los riñones. Algunos tipos de gota pueden ser provocados por la ingesta de plomo, el cual fue muy abundante en el vino romano pues las vasijas en las

² <https://es.wikipedia.org/wiki/Plomo>

que era elaborado se fabricaban con plomo y no con bronce o latón por el desagradable sabor que dejaban los óxidos que se forman con estas aleaciones (Nriagu, 1983).

Aparición de productos derivados de procesos químicos y físicos

Sin embargo, no sólo los materiales más simples o las materias primas (como los metales) son relevantes, también los productos derivados de procesos químicos y físicos por medio de los cuales se generan nuevos materiales han tenido consecuencias importantes para la humanidad y el medio ambiente.

Un ejemplo reciente es el caso de los polímeros sintéticos o del plástico. En 1870, John Wesley Hyatt junto con su hermano Isaiah lograron fabricar un novedoso material al que llamaron celuloide para remplazar al cada vez más escaso marfil obtenido de los elefantes africanos y asiáticos, ampliamente utilizado en la época para la elaboración de bolas de billar, entre muchos otros utensilios distintivos de las clases acomodadas (Powers, 1993). Más adelante se desarrollaron una gran variedad de polímeros plásticos, cuyo impacto positivo en la vida diaria de las sociedades modernas es innegable, pero, por otro lado, con consecuencias altamente negativas: anualmente millones de toneladas de plásticos que no se reciclan terminan contaminando el planeta (Plastics Europe, 2015).

En la actualidad, cantidad de compuestos químicos diferentes son utilizados comercialmente, su número se ha vuelto prácticamente incalculable, sin embargo, tan solo entre los Estados Unidos de América y los países europeos, el número de compuestos utilizados en los diversos procesos industriales alcanza entre 75,000 y 140,000, de los cuales no se conocen, en la mayoría de los casos, los posibles efectos ambientales y en la salud humana que pueden provocar (Judson *et al.*, 2009). De este universo de compuestos, un grupo que ha alcanzado gran auge en años recientes son los llamados nanomateriales.

El nacimiento conceptual de la nanotecnología puede ubicarse en el año de 1959, en particular con la conferencia: *There's plenty of room at the bottom*,³ dictada por Richard Feynman en la reunión de la Sociedad Americana de Física (Feynman, 1960). En esa conferencia Feynman sugirió la posibilidad de generar y aplicar productos de dimensiones nanométricas. Años después, con el desarrollo de diferentes tecnologías como el microscopio de efecto túnel, con resolución subnanométrica (Eigler y Schweizer, 1990), el descubrimiento y la preparación de algunos de los primeros nanomateriales basados en carbono (Iijima, 1991), como los fullerenos (moléculas compuestas de carbono de formas diferentes que pueden llegar a tener estructuras muy complejas),

³ Hay mucho espacio en el fondo.

ha tenido un auge espectacular el desarrollo de nanomateriales —los cuales son, en alguna de sus dimensiones, menores a los 100 nanómetros—. Este tipo de materiales ha cobrado gran interés debido a sus características fisico-químicas únicas, por lo que tienen aplicaciones novedosas en campos tan diversos como la medicina, la electrónica, y la aeronáutica, entre muchas otras áreas. Todo este tipo de aplicaciones parecerían muy ajenas a nuestra vida diaria, empero el uso de nanomateriales se ha extendido muchísimo, ya para el año 2012 se estimaba el uso de materiales nano estructurados en más de mil productos comerciales (Papp, 2008; McIntyre, 2012). Con los nanomateriales ha ocurrido un proceso similar al de otros elementos descubiertos o inventados en el pasado: lamentablemente, se ha encontrado que algunos de estos compuestos representan riesgos importantes para la salud humana (Mu *et al.*, 2014) y para el medio ambiente en general (Colvin, 2003).

Evaluación de los compuestos químicos para caracterizar sus efectos en la salud y el medio ambiente

La pregunta natural que surge es ¿cómo podemos evaluar de forma adecuada la gran cantidad de compuestos químicos a los cuales no vemos expuestos diariamente y caracterizar sus efectos potencialmente adversos para la salud y el medio ambiente? La respuesta o más bien dicho, las estrategias para llevar a cabo este tipo de evaluaciones tienen sus orígenes en los antiguos griegos, los primeros en dejar registros escritos sobre el uso de organismos vivos y en particular de animales para realizar experimentos en la forma de vivisecciones o cirugías exploratorias en estudios anatómicos (Franco, 2013). Siglos más tarde, el uso de diferentes especies animales en la investigación biomédica aumentó a partir del siglo veinte de nuestra era, y continúan siendo de gran utilidad para la evaluación de una gran variedad de compuestos. Cabe resaltar que en años recientes se han incrementado los esfuerzos para reducir el número de animales utilizados en las evaluaciones toxicológicas y en la investigación biomédica, además de buscar remplazos y formas de refinar los estudios como alternativas aceptables al uso de organismos vivos en la investigación (Russell, 2005; Liebsch *et al.*, 2011). En este sentido, el organismo que ha cobrado gran auge para diferentes tipos de estudios es el pez cebra, o *Danio rerio* por su nombre científico, originario de la India y de la región de los Himalayas que comparte con países vecinos (Spence *et al.*, 2008). Este pez fue introducido a Europa en 1905 para su venta en acuarios y desde un inicio fue un éxito inmediato entre los aficionados debido a que es fácil que crezca y se reproduzca en cautiverio (Creaser, 1934). Algunos años después comenzó a usarse como modelo animal en la investigación científica y en la docencia, publicándose algunos de los primeros trabajos científicos en los años treinta del siglo pasado (Goodrich y Nichols, 1931; Roosen-Runge, 1938). Desde un inicio se reconocieron en estos peces características que aun hasta nuestros días representan grandes ventajas para su uso en el laboratorio.

rio; por ejemplo, una sola hembra sexualmente madura puede liberar en pocos minutos hasta 95 huevos que son fecundados por un macho de manera casi inmediata, lo cual inicia el desarrollo embrionario que ocurre con gran celeridad, puesto que larvas de peces “nacen” 5 días después del inicio de su desarrollo al liberarse de la estructura que los protegió (el corion, que es un equivalente al cascarón de los huevos de pollo). El tamaño de los embriones es muy conveniente (poco menos de 1mm de diámetro) para ser manipulados bajo el microscopio lo cual, aunado a su transparencia y a su velocidad de desarrollo, facilita la experimentación con estos organismos (Creaser, 1934).

Actualmente se cuenta con la secuencia del genoma del pez cebra el cual mostró que 71% de los genes presentes en el genoma humano tienen un equivalente en el pez cebra y aproximadamente del total de genes que en humanos se han vinculado con algún tipo de enfermedad con bases genéticas 81% de éstos presentan un homólogo en el pez cebra (Howe *et al.*, 2013). Estas características junto con la facilidad y al bajo costo con que se pueden mantener a las colonias de peces cebra han favorecido que se establezca como un modelo importante en la investigación. Su relevancia ha llevado a la generación de protocolos estandarizados para el uso de embriones de pez cebra para ensayos de pruebas de toxicidad, ensayo conocido como FET test, desarrollado por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). En la actualidad, ensayos de este tipo son utilizados en países como Alemania, Inglaterra, Canadá, Estados Unidos de Norteamérica y Japón, para evaluar muestras de agua proveniente de plantas de tratamiento de aguas residuales que son desechadas de ciudades e industrias (Embry *et al.*, 2010). También se ha utilizado a los peces cebra en la evaluación del efecto biológico de nanomateriales que contienen diferentes elementos como el oro, plata, aluminio, cobre, cerio, fierro, níquel, titanio, zinc así como otros elementos no metálicos como el carbono, selenio y el silicón (Shaw y Handy, 2011). Los efectos reportados en la supervivencia de embriones, larvas y adultos de peces cebra, o en el desarrollo embrionario es muy variado e incluso contradictorio (Shaw y Handy, 2011; Brundo *et al.*, 2016), por lo que aún falta mucho para llegar a conocer a fondo los efectos que tienen los diferentes nanomateriales en los sistemas biológicos. Algunos factores que se han considerado como potencialmente responsables de las diferencias en los efectos observados son las variaciones en el tamaño, en la estructura y en la aglomeración de estos compuestos que se generan desde la síntesis de los nanomateriales; también se ha visto que el tipo de vehículo utilizado para la exposición al nanomaterial e incluso la manera de prepararlo para dispersarlo y mantenerlo en suspensión, que generalmente se lleva a cabo por sonicación, puede provocar cambios en los nanomateriales debido a la formación de radicales reactivos (Taurozzi *et al.*, 2011; Soares *et al.*, 2017).

Todos estos efectos han considerado únicamente lo que ocurre dentro de condiciones controladas de laboratorio; sin embargo, muchos autores han propuesto que el comportamiento de los nanomateriales al ser liberados al

FIGURA 1. Pez cebra.



medio ambiente, puede ser diferente y presentar efectos no considerados o identificados. Se han realizado pruebas con nanomateriales de dióxido de titanio y de plata en donde se simula lo que ocurre cuando hay exposición a la luz del sol, encontrando que en estas condiciones se provoca un aumento en la toxicidad en células en cultivo y en embriones de pez cebra al exponerse a nanomateriales en estas condiciones (George *et al.*, 2014). De hecho, se sabe que diferentes nanomateriales pueden interactuar con otros compuestos en el medio ambiente, tanto naturales como con compuestos químicos provenientes de actividades domésticas e industriales (Wang *et al.*, 2016), e incluso con diferentes macromoléculas presentes en los organismos vivos en el medio ambiente (Bourgeault *et al.*, 2017; Mboyi *et al.*, 2017). Claro está que las aplicaciones de los nanomateriales en una gran diversidad de áreas, como la generación de vehículos para vacunas (Dubey *et al.*, 2016), o para encapsular moléculas con actividad antitumoral y mejorar su permeabilidad y estabilidad (Evensen *et al.*, 2016) o bien en el desarrollo de tecnologías para la manipulación de células o estructuras celulares dentro de organismos completos (Johansen *et al.*, 2016) muestran que también nos pueden aportar grandes beneficios para la sociedad en general.

Por lo anterior, tanto los beneficios como los riesgos de los nanomateriales deben ser evaluados de forma constante y rigurosa, aprovechando el gran capital intelectual de diferentes grupos de investigación en áreas diversas, así como la infraestructura que han logrado establecer en las instituciones de educación superior, en centros de investigación y empresas localizadas a lo largo y ancho del país. Determinar la seguridad del uso de nanomateriales presentes en objetos con los que interactuamos es indispensable para tener un desarrollo responsable y sustentable de la nanotecnología. Al día de hoy, no hay evidencia contundente de que los nanomateriales causen efectos deletéreos en la salud del ser humano; no obstante, se sabe

por experimentos *in vitro* e *in vivo* que uno de los efectos que llegan a tener diferentes nanomateriales es promover la acumulación de especies de oxígeno reactivas y promover la inflamación en diferentes tejidos, lo cual podría llegar a causar efectos adversos en la salud.

En el laboratorio nos hemos interesado en estudiar la importancia de las especies de oxígeno reactivas (EORS) en el desarrollo embrionario normal del pez cebra; de este modo, hemos determinado la presencia de enzimas encargadas de producir EOR como las NADPH oxidasas, así como enzimas encargadas de metabolizar las EOR, como las glutatión peroxidases, durante el desarrollo embrionario del pez cebra. Sabemos que es necesario una regulación fina de la producción y la remoción de las EOR lo que genera un balance para que se lleve a cabo el desarrollo embrionario correctamente; este conocimiento y las metodologías que hemos establecido a lo largo de muchos años de experiencia en nuestros trabajos de investigación nos permite ahora comenzar a evaluar el efecto que pueden llegar a tener diferentes nanomateriales en el balance de las EOR durante el desarrollo embrionario en el modelo animal del pez cebra, por medio del cual esperamos poder determinar con mayor certeza en el futuro cercano los efectos de diferentes nanomateriales a los que cada vez nos encontramos expuestos con mayor frecuencia.

Referencias

- American Chemical Society. (2017). Man and materials through History. En: National Historic Chemical Landmarks.
- Bourgeault, A., Legros, V., Gonnet, F., Daniel, R., Paquirissamy, A., Benatar, C., Spalla, O., Chaneac, C., Renault, J. P., Pin, S. (2017). Interaction of TiO₂ nanoparticles with proteins from aquatic organisms: the case of gill mucus from blue mussel. *Environmental science and pollution research international*, 24: 13474-13483. <https://doi.org/10.1007/s11356-017-8801-3>
- Brundo, M. V., Pecoraro, R., Marino, F., Salvaggio, A., Tibullo, D., Saccone, S., Bramanti, V., Buccheri, M. A., Impellizzeri, G., Scuderi, V., Zimbone, M., Privitera, V. (2016). Toxicity evaluation of new engineered nanomaterials in zebrafish. *Frontiers in physiology*, 7:130. <https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00130>
- Colvin, V. L. (2003). The potential environmental impact of engineered nanomaterials. *Nature biotechnology*, 21: 1166-1170. <https://doi.org/10.1038/nbt875>
- Creaser, C. W. (1934). The technic of handling the zebra fish (*Brachydanio rerio*) for the production of eggs which are favorable for embryological research and are available at any specified time throughout the year. *Copeia*: 159-161. <https://doi.org/10.2307/1435845>
- Dubey, S., Avadhani, K., Mutalik, S., Sivadasan, S. M., Maiti, B., Girisha, S. K., Venugopal, M. N., Mutoloki, S., Evensen, O., Karunasagar, I., Munang'andu, H. M. (2016). Edwardsiella tarda OmpA encapsulated in chitosan nanoparticles shows superior protection over inactivated whole cell vaccine in orally vacci-

- nated fringed-lipped peninsula carp (*Labeo fimbriatus*). *Vaccines*, 4.
<https://doi.org/10.3390/vaccines4040040>
- Eigler, D. M., Schweizer, E. K. (1990). Positioning single atoms with a scanning tunneling microscope. *Nature*, 344: 524-526. <https://doi.org/10.1038/344524a0>
- Embry, M. R., Belanger, S. E., Braunbeck, T. A., Galay-Burgos, M., Halder, M., Hinton, D. E., Leonard, M. A., Lillicrap, A., Norberg-King, T., Whale, G. (2010). The fish embryo toxicity test as an animal alternative method in hazard and risk assessment and scientific research. *Aquat Toxicol*, 97: 79-87.
<https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2009.12.008>
- Evensen, L., Johansen, P. L., Koster, G., Zhu, K., Herfindal, L., Speth, M., Fenaroli, F., Hildahl, J., Bagherifam, S., Tulotta, C., Prasmickaite, L., Maelandsmo, G. M., Snaar-Jagalska, E., Griffiths, G. (2016). Zebrafish as a model system for characterization of nanoparticles against cancer. *Nanoscale*, 8: 862-877.
<https://doi.org/10.1039/C5NR07289A>
- Feynman, R. P. (1960). There's plenty of room at the bottom. *Engineering and Science*, 2-36.
- Franco, N. H. (2013). Animal experiments in biomedical research: A historical perspective. *Animals: An open access journal from MDPI*, 3: 238-273.
<https://doi.org/10.3390/ani3010238>
- George, S., Gardner, H., Seng, E. K., Chang, H., Wang, C., Yu Fang, C. H., Richards, M., Valiyaveetil, S., Chan, W. K. (2014). Differential effect of solar light in increasing the toxicity of silver and titanium dioxide nanoparticles to a fish cell line and zebrafish embryos. *Environmental science & technology*, 48: 6374-6382.
<https://doi.org/10.1021/es405768n>
- Goodrich, H. B., Nichols, R. (1931). The development and the regeneration of the color pattern in brachydanio rerio. *Journal of Morphology*, 52: 513-523.
<https://doi.org/10.1002/jmor.1050520207>
- Howe, K., Clark, M. D., Torroja, C. F., Torrance, J., Berthelot, C., Muffato, M., Collins, J. E., Humphray, S., McLaren, K., Matthews, L., McLaren, S., Sealy, I., Caccamo, M., Churcher, C., Scott, C., Barrett, J. C., Koch, R., Rauch, G. J., White, S., Chow, W., Kilian, B., Quintais, L. T., Guerra-Assuncao, J. A., Zhou, Y., Gu, Y., Yen, J., Vogel, J. H., Eyre, T., Redmond, S., Banerjee, R., Chi, J., Fu, B., Langley, E., Maguire, S.F., Laird, G.K., Lloyd, D., Kenyon, E., Donaldson, S., Sehra, H., Almeida-King, J., Loveland, J., Trevanion, S., Jones, M., Quail, M., Willey, D., Hunt, A., Burton, J., Sims, S., McLay, K., Plumb, B., Davis, J., Clee, C., Oliver, K., Clark, R., Riddle, C., Elliot, D., Threadgold, G., Harden, G., Ware, D., Begum, S., Mortimore, B., Kerry, G., Heath, P., Phillimore, B., Tracey, A., Corby, N., Dunn, M., Johnson, C., Wood, J., Clark, S., Pelan, S., Griffiths, G., Smith, M., Glithero, R., Howden, P., Barker, N., Lloyd, C., Stevens, C., Harley, J., Holt, K., Panagiotidis, G., Lovell, J., Beasley, H., Henderson, C., Gordon, D., Auger, K., Wright, D., Collins, J., Raisin, C., Dyer, L., Leung, K., Robertson, L., Ambridge, K., Leongamornlert, D., McGuire, S., Gilderthorp, R., Griffiths, C., Manthra-vadi, D., Nichol, S., Barker, G., Whitehead, S., Kay, M., Brown, J., Murnane, C., Gray, E., Humphries, M., Sycamore, N., Barker, D., Saunders, D., Wallis, J., Bab-

- bage, A., Hammond, S., Mashreghi-Mohammadi, M., Barr, L., Martin, S., Wray, P., Ellington, A., Matthews, N., Ellwood, M., Woodmansey, R., Clark, G., Cooper, J., Tromans, A., Grafham, D., Skuce, C., Pandian, R., Andrews, R., Harrison, E., Kimberley, A., Garnett, J., Fosker, N., Hall, R., Garner, P., Kelly, D., Bird, C., Palmer, S., Gehring, I., Berger, A., Dooley, C. M., Ersan-Urun, Z., Eser, C., Geiger, H., Geisler, M., Karotki, L., Kirn, A., Konantz, J., Konantz, M., Oberlander, M., Rudolph-Geiger, S., Teucke, M., Lanz, C., Raddatz, G., Osogawa, K., Zhu, B., Rapp, A., Widaa, S., Langford, C., Yang, F., Schuster, S. C., Carter, N. P., Harrow, J., Ning, Z., Herrero, J., Searle, S. M., Enright, A., Geisler, R., Plasterk, R. H., Lee, C., Westerfield, M., de Jong, P. J., Zon, L. I., Postlethwait, J. H., Nusslein-Volhard, C., Hubbard, T. J., Roest Crollius, H., Rogers, J., Stemple, D. L. (2013). The zebrafish reference genome sequence and its relationship to the human genome. *Nature*, 496: 498-503.
<https://doi.org/10.1038/nature12111>
- Idrovo, A. J. (2005). Posibles efectos en la salud asociados con la metalurgia precolombina. *Biomédica*, 25: 295-303.
- Iijima, S. (1991). Helical microtubules of graphitic carbon. *Nature*, 354: 56-58.
<https://doi.org/10.1038/354056a0>
- Johansen, P. L., Fenaroli, F., Evensen, L., Griffiths, G., Koster, G. (2016). Optical micromanipulation of nanoparticles and cells inside living zebrafish. *Nature communications*, 7: 10974. <https://doi.org/10.1038/ncomms10974>
- Judson, R., Richard, A., Dix, D.J., Houck, K., Martin, M., Kavlock, R., Dellarco, V., Henry, T., Holderman, T., Sayre, P., Tan, S., Carpenter, T., Smith, E. (2009). The toxicity data landscape for environmental chemicals. *Environmental health perspectives*, 117: 685-695. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800168>
- Liebsch, M., Grune, B., Seiler, A., Butzke, D., Oelgeschlager, M., Pirow, R., Adler, S., Riebeling, C., Luch, A. (2011). Alternatives to animal testing: Current status and future perspectives. *Archives of toxicology*, 85: 841-858.
<https://doi.org/10.1007/s00204-011-0718-x>
- Mboyi, A. V., Kamika, I., Momba, M. (2017). The ability of consortium wastewater protozoan and bacterial species to remove COD in the presence of nanomaterials under varying pH conditions. *Journal of environmental science and health Part A, Toxic/hazardous substances & environmental engineering*, 52: 697-709.
<https://doi.org/10.1080/10934529.2017.1301744>
- McIntyre, R. (2012). Common nano-materials and their use in real world applications. *Science Progress*, 95: 1-22.
<https://doi.org/10.3184/003685012X13294715456431>
- Mu, Q., Jiang, G., Chen, L., Zhou, H., Fourches, D., Tropsha, A., Yan, B. (2014). Chemical basis of interactions between engineered nanoparticles and biological systems. *Chemical reviews*, 114: 7740-7781.
<https://doi.org/10.1021/cr400295a>
- Nriagu, J. O. (1983). Saturnine gout among Roman aristocrats – Did lead-poisoning contribute to the fall of the Empire. *New Engl J Med*, 308: 660-663.
<https://doi.org/10.1056/NEJM198303173081123>

- Nriagu, J. O. (1998). Tales told in lead (vol. 281, pg. 1622, 1998). *Science*, 282: 51-51.
- Papp, T. S., D., Weiss, D., Castranova, V., Vallyathan, V., Rahman, Q. (2008). Human health implications of nanomaterial exposure. *Nanotoxicology*, 2: 9-27.
<https://doi.org/10.1080/17435390701847935>
- PlasticsEurope. (2015). *Plasticsdthe Facts 2014/2015: An Analysis of European Plastics Production, Demand and Waste Data*. Technical Report. In.
- Powers, V. (1993). *The bakelizer*. American Chemical Society.
- Roberts, J. M. W., O. A. 2013. *The history of the world*. New York: Oxford University Press.
- Roosen-Runge, E. C. (1938). On the early development—bipolar differentiation and cleavage—of the zebra fish, *Brachydanio rerio*. *The Biological Bulletin*, 75: 119-133.
- Russell, W. M. (2005). The three Rs: Past, present and future. *Anim Welf*, 14: 279-286.
- Shaw, B. J., Handy, R. D. (2011). Physiological effects of nanoparticles on fish: A comparison of nanometals versus metal ions. *Environment international*, 37: 1083-1097. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.03.009>
- Soares, J. C., Pereira, T., Costa, K. M., Maraschin, T., Basso, N. R., Bogo, M. R. (2017). Developmental neurotoxic effects of graphene oxide exposure in zebrafish larvae (*Danio rerio*). *Colloids and surfaces B, Biointerfaces*, 157: 335-346.
<https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.078>
- Spence, R., Gerlach, G., Lawrence, C., Smith, C. (2008). The behaviour and ecology of the zebrafish, *Danio rerio*. *Biological reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 83: 13-34. <https://doi.org/10.1111/j.1469-185X.2007.00030.x>
- Taurozzi, J. S., Hackley, V. A., Wiesner, M. R. (2011). Ultrasonic dispersion of nanoparticles for environmental, health and safety assessment-issues and recommendations. *Nanotoxicology*, 5: 711-729.
<https://doi.org/10.3109/17435390.2010.528846>
- Tenner, E. (2009). *Our own devices: How technology remakes humanity*. Vintage.
- Wang, Z., Zhu, W., Qiu, Y., Yi, X., Von dem Bussche, A., Kane, A., Gao, H., Koski, K., Hurt, R. (2016). Biological and environmental interactions of emerging two-dimensional nanomaterials. *Chemical Society Reviews*, 45: 1750-1780.
<https://doi.org/10.1039/C5CS00914F>

Temática y alcance

Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología es una revista científica de acceso abierto revisada por pares, dirigida a especialistas en nanociencias y nanotecnología. Tiene como objetivo dar a conocer los principales resultados de investigación en el área, incluyendo sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales. Por su naturaleza es una publicación de alcance internacional. Publica artículos exclusivamente de investigación y revisiones del campo de conocimiento de interés, escritos tanto en inglés como en español.

Se publica dos veces al año (los meses de enero y julio), en formato impreso y electrónico. Editada y patrocinada desde 2008 de forma ininterrumpida por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Política de secciones

Editorial

Escrita por los integrantes del Comité Editorial y, cuando así corresponda, también por los editores invitados. Los textos aquí incluidos destacan las temáticas abordadas en cada fascículo, haciendo énfasis en las principales tendencias de investigación en el área. De igual forma, es un espacio donde se presentan los avances y logros de la revista, así como temas de interés editorial.

Artículos de revisión

Por invitación de los editores o del Comité Editorial. Versan sobre los avances y controversias en el campo de las nanociencias y la nanotecnología, con una amplia revisión bibliográfica, destacando puntos de vista analíticos. Su principal propósito es ofrecer una actualización integral acerca de los temas que trata la revista. Todas las colaboraciones solicitadas para esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad pares ciegos.

Artículos de investigación

Artículos de alto nivel producto de investigaciones originales e inéditas dentro del campo de las nanociencias y la nanotecnología, tomando en consideración sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales. Hallazgos o resultados originales de proyectos de investigación que evidencien una postura teórica, metodología clara, resultados, discusión y conclusiones. Todas las colaboraciones dirigidas a esta sección serán sometidas a dictamen académico bajo la modalidad pares ciegos.

Dictamen editorial

Los autores que postulen un artículo para su posible publicación en *Mundo Nano* deberán remitir—completa y en su versión final— la documentación indicada en la sección [requisitos para la postulación de originales](#). Una vez que el equipo editorial acredite el cumplimiento de todos los requisitos de postulación, el texto será remitido a dictamen editorial el cual contempla las siguientes etapas:

1. Acreditar una revisión bajo la herramienta aprobada por el Comité Editorial para detección de plagio. Sólo posterior a ello será posible continuar con las siguientes etapas del dictamen editorial.
2. Se verificará que el texto postulado guarde relación con el enfoque y alcance de la revista. No se considerarán

aquellos trabajos que no contemplen explícitamente como componente relevante la dimensión nano.

3. Se revisará que el texto cumpla con todas y cada una de las indicaciones de forma señaladas en los [requisitos para la postulación de originales](#) y [requisitos para la entrega de originales](#) así como en las [instrucciones para los autores](#).
4. Se revisará que la bibliografía a la que se recurre sea pertinente y actualizada, y que esté debidamente estandarizada según la norma Chicago ver: http://www.chicagomanualofstyle.org/tools_citationguide.html
5. De acuerdo con los lineamientos de política editorial aprobados por el Comité Editorial, se dará prioridad a los textos cuya bibliografía se entregue gestionada electrónicamente y con hipervínculos activos a los DOI respectivos, en todos los casos que así corresponda.

Una vez que el artículo postulado acredite el dictamen editorial, se notificará formalmente al autor de contacto el registro e inicio del proceso de dictamen académico.

Dictamen académico

Los artículos deberán acreditar favorablemente el proceso de dictamen académico el cual operará bajo la modalidad de doble revisión por pares ciegos, donde la identidad tanto de los autores como de los dictaminadores permanecerán en anonimato, para ello se tomarán en consideración los siguientes lineamientos:

1. Los artículos que acrediten el dictamen editorial serán enviados a académicos expertos en la misma área disciplinar y temática que las del texto postulado. Los revisores serán seleccionados de entre la cartera de árbitros—integrada por especialistas de instituciones nacionales e internacionales— quienes emitirán comentarios acerca de la pertinencia y calidad académica del texto propuesto y determinarán la factibilidad de la publicación del texto en cuestión.
2. Los dictaminadores tendrán bajo su responsabilidad revisar y analizar la pertinencia académica, teórica y metodológica de todos y cada uno los artículos que les sean asignados. Serán ellos los responsables de revisar la presencia explícita del apartado teórico-metodológico, así como su congruencia respecto del campo de estudios, la coherencia entre el aporte académico y la relevancia de los hallazgos descritos, así como la actualidad y oportunidad de la bibliografía a la que se recurre.
3. Todos los textos serán remitidos a dos expertos—adscritos a una institución distinta de la adscripción de los autores— quienes emitirán sus comentarios. En caso de discrepancia en los dictámenes, se recurrirá a un tercer evaluador para que dirima el desacuerdo.
4. Finalmente, con base en las recomendaciones de los revisores, la decisión de los editores de *Mundo Nano* será:
 - a. Recomendar su publicación sin modificaciones.
 - b. Recomendar su publicación con cambios menores, y que no hacen necesaria una segunda revisión por parte de los árbitros.
 - c. Condicionar su publicación a la realización de cambios importantes, lo que obliga a una nueva revisión por parte de los revisores. Este proceso se puede repetir hasta un máximo de tres rondas, si a este

punto el documento aún no es recomendado para su publicación, el artículo será rechazado sin opción a un nuevo envío.

d. No recomendar su publicación.

5. Para que un texto sea aprobado para su publicación es indispensable que al menos dos de los tres dictámenes sean positivos.
6. La dirección editorial garantizará, en todos los casos, que los dictámenes entregados a los autores contengan argumentos sólidos que respalden la decisión editorial.
7. Los resultados del proceso de dictamen académico serán inapelables en todas las circunstancias.
8. En caso de recibir observaciones, el autor tendrá un plazo de veintidós días naturales para hacer llegar al editor la nueva versión del trabajo. De hacerlo fuera de este plazo, el documento iniciará un nuevo proceso de dictamen.
9. El tiempo para que el documento sea turnado a dictamen estará en función del número de artículos en la lista de espera. Los árbitros, una vez recibido el artículo, tendrán cuatro semanas para realizar la revisión y entregar el resultado.
10. Los documentos aceptados iniciarán el proceso de edición (corrección de estilo, marcaje de metadatos, formación, maquetación etc.), para, posteriormente, ser incluidos en el fascículo que corresponda, según la decisión de los editores responsables.
11. Una vez concluido el proceso editorial (corrección de estilo, marcaje de metadatos, formación y maquetación), la versión preliminar del texto será turnada a los autores para su última revisión y aprobación. Los autores tendrán un plazo de tres días naturales para la entrega del visto bueno, si no se entregaran comentarios en dicho plazo, la coordinación editorial de la revista asumirá que los autores han dado su aprobación tácita.

Política de acceso abierto

Los autores que publiquen en *Mundo Nano* aceptan las siguientes condiciones:

1. De acuerdo con la legislación de derechos de autor, *Mundo Nano, Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* reconoce y respeta el derecho moral de los autores, así como la titularidad del derecho patrimonial, el cual será transferido —de forma no exclusiva— a la revista para su difusión en acceso abierto.
2. *Mundo Nano* no realiza cargos a los autores por enviar y procesar artículos para su publicación.
3. Todos los textos publicados por *Mundo Nano* —sin excepción— se distribuyen amparados bajo la licencia *Creative Commons 4.0 Atribución-No Comercial (CC BY-NC 4.0 Internacional)*, que permite a terceros utilizar lo publicado siempre que mencionen la autoría del trabajo y a la primera publicación en esta revista.
4. Los autores pueden realizar otros acuerdos contractuales independientes y adicionales para la distribución no exclusiva de la versión del artículo publicado en *Mundo Nano* por ejemplo incluirlo en un repositorio institucional o darlo a conocer en otros medios en papel o electrónicos, siempre que indique clara y explícitamente que el trabajo se publicó por primera vez en *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*.

5. Para todo lo anterior, los autores deben remitir el formato de carta-cesión de la propiedad de los derechos de la primera publicación debidamente requisitado y firmado. Este formato debe ser remitido en archivo PDF al correo: mundonano@unam.mx



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons Reconocimiento-No Comercial 4.0 Internacional*.

Código de ética

Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología se suscribe al código de ética para la actuación y desempeño de los actores involucrados en el proceso de publicación de esta revista (editores, comité editorial, autores y revisores) establecidos por el Comité de Ética para Publicaciones (COPE, por sus siglas en inglés) y disponible en <https://publicationethics.org/resources/code-conduct>

Detección de plagio

En *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología* se utiliza un software especializado para la detección de plagio. Los textos recibidos serán sometidos a revisión antes de enviarlos a dictamen editorial y académico, se rechazarán si el porcentaje de similitud con otro texto publicado o disponible en internet sea superior a 50%.

Si se detecta o sospecha el uso de información redundante o duplicada en un texto postulado, el procedimiento a seguir es el que COPE resume en el siguiente diagrama: <https://publicationethics.org/files/Spanish%20%281%29.pdf>

Preservación de archivos

Esta revista utiliza el sistema LOCKSS para crear un sistema de almacenamiento distribuido entre las bibliotecas participantes y permite la creación de archivos permanentes en la revista con fines de conservación y restauración ver más: <https://www.lockss.org/>

Lineamientos y buenas prácticas editoriales

Estos lineamientos hacen referencia a las políticas de buenas prácticas editoriales del COPE y disponible en: <http://publicationethics.org/resources/guidelines>

Funciones y responsabilidades del Comité Científico

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.
- Sugerir lineamientos académicos para actualizar la política editorial de la revista.
- Promover la difusión de la revista en medios académicos nacionales e internacionales.
- Participar como dictaminadores de trabajos recibidos para su publicación o recomendar a otros expertos como dictaminadores.

Funciones del Comité Editorial

- Promover entre la comunidad académica nacional e internacional la postulación de trabajos para su publicación en la revista.

- Apoyar en la selección de los dictaminadores para los trabajos recibidos, así como deliberar sobre las mejores opciones de dictaminadores en casos necesarios.
- Decidir sobre la pertinencia de publicación de los materiales recibidos, apoyándose en los dictámenes de expertos.
- Aprobar el contenido propuesto para cada número de la revista.
- Revisar y evaluar cada número publicado.
- Colaborar con las instancias correspondientes para mantener la periodicidad establecida para la publicación.

Funciones y responsabilidades del editor en jefe y editores

- Coordinar las acciones conducentes al cumplimiento de los objetivos de la revista.
- Procurar un alto nivel académico en el contenido que se publica.
- Recibir los trabajos propuestos para su publicación y solicitar los dictámenes académicos.
- Vigilar el cumplimiento de las recomendaciones de los dictaminadores.
- Informar a los autores la fase del proceso editorial en la que se encuentre el texto enviado.
- Informar al Comité Editorial sobre el proceso de arbitraje de todos los materiales recibidos, cuidando la confidencialidad
- Proponer al Comité Editorial el contenido de cada número de la revista, a partir de los textos que estén corregidos y aprobados al momento.

Funciones y responsabilidad del editor asociado

- Coordinar el proceso de dictamen editorial.
- Planificar y coordinar el proceso de producción editorial de la revista.
- Supervisar el procesamiento técnico de los materiales aprobados por el Comité Editorial, una vez que han cubierto los requisitos académicos establecidos.
- Supervisar la corrección de estilo y la calidad técnica de la revista.
- Colaborar para mantener la periodicidad establecida para la publicación de la revista y para que la difusión y distribución de cada número inicie durante el primer mes del periodo correspondiente.

Responsabilidades de los autores

- Atender los requisitos de publicación de la revista relativos a: originalidad, que el texto sea inédito, pertinencia.
- Presentar sus resultados con honestidad y sin mentira, falsificación o manipulación de datos.
- Asumir la responsabilidad colectiva, si es el caso, para el trabajo presentado y publicado.
- Las fuentes de financiamiento y los conflictos de interés pertinentes deben señalarse en el artículo.
- Citar el trabajo de los demás con precisión y sólo referir publicaciones utilizadas en el texto.
- Los autores deben informar a los editores si los resultados han sido publicados con anterioridad o si varios informes o análisis múltiples de un mismo conjunto de datos están bajo consideración para su publicación en otro lugar. Los autores deben proporcionar copias de las publicaciones o trabajos afines presentados a otras revistas.

Responsabilidades de los dictaminadores

- Aceptará la revisión de textos que se ajusten a su área de especialidad, con el fin de realizar una evaluación adecuada.
- Declarará desde el inicio del proceso si existe conflicto de interés. Si se tiene sospecha de la identidad del autor(es), notificar a la revista si este conocimiento plantea cualquier posible conflicto de intereses.
- Rechazará la revisión de inmediato si no le es posible entregarla en el plazo acordado.
- Emitirá su evaluación basándose en la originalidad, la contribución del artículo a la temática, la metodología empleada, la pertinencia y actualidad de la bibliografía utilizada; el estilo, la coherencia y la calidad en la estructura y en la redacción del texto.
- Informará a la revista, de inmediato, si durante la evaluación encuentra o descubre que no tiene la experiencia necesaria para evaluar todos los aspectos del texto.
- Sus críticas serán objetivas, específicas y constructivas.
- Definirá con claridad la aprobación, rechazo o condicionamiento del texto.
- Emitirá su evaluación en el plazo acordado.
- Respetará la confidencialidad durante y después del proceso de evaluación.
- No utilizará contenido del texto revisado o en revisión.
- No involucrará a otras personas en la revisión que le fue solicitada.
- Comunicar a la revista si detecta similitud del texto con otro que haya revisado o si identifica cualquier tipo de plagio.
- No se permite transferir la responsabilidad de realizar un dictamen a ninguna otra persona, asistente o colaborador.

Registro en directorios y bases de datos de contenido científico

	Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal (Latindex-Catálogo)
	Índice de Citas Latinoamericanas en Ciencias Sociales y Humanidades de la UNAM (CLASE)
	Bibliografía Latinoamericana (Biblat)

Envíos online

¿Ya cuenta con nombre de usuario/contraseña para *Mundo Nano. Revista Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología*?
 VAYA A IDENTIFICACIÓN
 ¿Necesita un nombre de usuario/a/contraseña?
 VAYA A REGISTRO

Es necesario registrarse e identificarse para poder enviar artículos online y para comprobar el estado de los envíos.

Requisitos para la postulación de originales

Los artículos que sean postulados para su posible publicación en *Mundo Nano*. Revista *Interdisciplinaria en Nanociencia y Nanotecnología* deberán remitir la siguiente documentación completa y en su versión final a través de la interfase Open Journal Systems. No se aceptarán postulaciones que no sean enviadas por este medio:

1. **Carta de originalidad y no postulación simultánea**, esta carta también debe ser llenada con los datos del autor o autores, y, en el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos. Se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
2. **Formato de cesión de derechos patrimoniales**, debe ser llenado y firmado con los datos del autor o autores. En el caso de artículos con dos o más autores, se deben proveer los datos de todos y cada uno de ellos, y se deberá identificar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
3. Anexar el contenido completo del artículo que se postula y los archivos adicionales, en su versión final. No se aceptarán cambios una vez iniciado el proceso.

Requisitos para la entrega de originales

Para la entrega del material se deberán tomar en consideración los siguientes criterios:

1. **Página de presentación**: se deberá anotar el título del artículo, el cual deberá ser corto y atractivo; el nombre del autor —o autores— y una breve semblanza curricular de no más de tres líneas. Se deberán indicar las instituciones de adscripción de cada autor, con las direcciones postales y electrónicas, así como los números telefónicos. En esta página también se deberá precisar al autor que firma como responsable del texto, así como al autor de correspondencia.
2. Entregar el contenido textual en archivos en formato electrónico para procesador de textos, sin clave de contraseña (el envío de archivos en PDF no es pertinente para el proceso editorial).
3. Entregar fotografías e imágenes en archivos electrónicos en formato jpg (o compatible) con al menos 300 dpi de resolución. Es indispensable anexar las gráficas, tablas o cuadros en hoja de cálculo por separado. Las imágenes de gráficas, cuadros o tablas no son pertinentes para el proceso editorial.
4. Contar con los derechos de reproducción del material gráfico, imágenes, fotografías, obra artística, etcétera, ya sea por parte del propio autor (autores), o bien de terceros.
5. Una vez cumplidos los requisitos de postulación el texto será remitido a **Dictamen Editorial**.

Instrucciones para autores

1. **Naturaleza de los trabajos**: las contribuciones que se reciban para su eventual publicación deben ser resultados originales derivados de un trabajo académico de alto nivel. Sólo se aceptarán documentos vinculados con la nanociencia y la nanotecnología, incluyendo abordajes que destaquen sus implicaciones sociales, ambientales, éticas y legales, con la condición de presentar de mane-

ra explícita y detallada las estrategias teórico-metodológicas a las que se recurre y enfatizar los hallazgos producto de su aplicación.

2. **Extensión y formato**: los artículos de investigación podrán tener una extensión de entre 8,000 y 10,000 palabras, y las revisiones de entre 5,000 y 8,000 palabras. Deberán estar escritos en procesador de textos, en tamaño carta con márgenes de 2.54 centímetros, Times New Roman de 12 puntos, interlineado doble, sin espacio entre párrafos. Las páginas deberán estar foliadas desde la primera hasta la última en el margen inferior derecho. La extensión total incluye abordaje textual, bibliografía, tablas, gráficas, figuras, imágenes y todo material adicional.
3. **Exclusividad**: los trabajos enviados a *Mundo Nano* deberán ser inéditos y sus autores se comprometen a no someterlos simultáneamente a la consideración de otras publicaciones, por lo que es necesario adjuntar este documento: **Carta de originalidad y no postulación simultánea**.
4. **Coautorías**: de acuerdo con la política editorial y respecto de la autoría colectiva, se aceptarán como máximo cuatro autores, si se postularan artículos con más autores se deberá justificar la razón y naturaleza de la coautoría, quedando a juicio del Comité Editorial la aceptación o rechazo editorial del documento. En todos los casos se deberá indicar el tipo de participación de cada uno de los autores. Por ningún motivo se aceptará cambio en el orden en que fueron presentados los autores al momento de la postulación, y no será posible omitir ni agregar ningún autor que no hubiese sido señalado desde el inicio, por lo que será necesario identificar dicha información en los datos de registro.
5. **Frecuencia de publicación**: cuando un autor ha publicado en *Mundo Nano*, deberá esperar un año para publicar nuevamente.
6. **Idiomas de publicación**: se recibirán textos escritos tanto en español como en inglés.
7. **ID Autores**: es indispensable que todos y cada uno de los autores proporcionen su número de identificador normalizado ORCID. Para mayor información ingresar a www.orcid.org
8. **Institución de adscripción**: es indispensable señalar la institución de adscripción y país de todos y cada uno de los autores, evitando el uso de siglas o acrónimos. Se debe evitar la traducción de los nombres de instituciones.
9. **Anonimato en la identidad de los autores**: los artículos no deberán incluir en el cuerpo del artículo, ni en las notas a pie de página información que revele su identidad, ello con el fin de asegurar una evaluación anónima por parte de los pares académicos que realizarán el dictamen. Si es preciso, dicha información podrá agregarse una vez que se acredite el proceso de revisión por pares.
10. **Estructura de los artículos**: los artículos incluirán una introducción que refleje con claridad los antecedentes del trabajo, el método o estrategia de análisis a la que se recurre, discusión, resultados, conclusiones y bibliografía. Si así lo consideran los autores se podrán presentar secciones y apartados propiamente jerarquizados y diferenciados sólo con el uso de tipografía (sin usar números arábigos o romanos).
11. **Título**: el título del artículo de máximo 15 palabras deberá estar en español e inglés y deberá expresar de manera clara, concisa y descriptiva el contenido.

12. **Resumen y abstract:** deberá integrarse un resumen en español e inglés, de máximo 150 palabras, donde se describa el tema, propósito y resultados principales del trabajo. Se recomienda que el resumen responda a los siguientes temas: pregunta a la que responde el texto, marco o perspectiva teórica asumida, metodología empleada y principales hallazgos.
13. **Palabras clave y keywords:** se deberá incluir una lista de 3 a 5 palabras clave en español e inglés.
14. **Uso de siglas y acrónimos:** para el uso de acrónimos y siglas en el texto, la primera vez que se mencionen, se recomienda escribir el nombre completo al que corresponde y enseñar a colocar la sigla entre paréntesis. Ejemplo: Petróleos Mexicanos (Pemex), después sólo Pemex.
15. **Anexos y apéndices:** los artículos no incluirán anexos o apéndices, para ese caso se sugiere al autor el depósito de los mismos en repositorios de datos y, en su caso, indicar el DOI correspondiente para consulta.
16. **Notas:** las notas deberán indicarse a pie de página, estar numeradas y ser las estrictamente necesarias. Las notas a pie de página se reservarán para ampliaciones al texto o aclaraciones del/la autor/a, no podrán utilizarse para indicar bibliografía con locuciones latinas.
17. **Tablas y figuras:** se incluirán al final del artículo con la anotación precisa para su inclusión en el lugar donde son mencionados en el texto. Por ejemplo: Aquí tabla 1. La numeración de las tablas será consecutiva, en orden ascendente y con números arábigos. De igual manera el título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de tabla. Los autores tendrán la obligación de revisar que la fuente de todas las tablas y figuras esté indicada en la bibliografía final.
18. **Elementos gráficos:** todos los elementos gráficos, esquemas, mapas, etc., se nombrarán Figuras y tendrán una numeración consecutiva en números arábigos. El título se ubicará en la parte superior y la fuente completa a pie de cada figura. El autor tendrá la obligación de revisar que las fuentes de todas las figuras estén indicadas en la bibliografía final. Además de incluirlos en el artículo, todo elemento gráfico se entregará en archivo independiente en formato jpg (o compatible), con una resolución mínima de 300 dpi. Si las gráficas son elaboradas en Microsoft Excel, se deberá anexar el archivo fuente.
19. **Información adicional:** los artículos no incluirán epígrafes ni dedicatorias.
20. **Las referencias y citas bibliográficas:** al final del artículo deberán indicarse todas y cada una de las fuentes citadas en el cuerpo del texto (incluyendo notas, fuentes de las tablas y figuras). El autor debe revisar cuidadosamente que no haya omisiones ni inconsistencias entre las obras citadas y la bibliografía. Se incluirán en la lista de referencias sólo las obras citadas en el cuerpo y notas del artículo. La bibliografía deberá presentarse estandarizada recurriendo a la norma Chicago, tomando como guía los siguientes ejemplos:

Artículos en revistas (no se abrevien los títulos ni de los artículos ni de las revistas):

- Takeuchi, N. 1998. Cálculos de primeros principios: un método alternativo para el estudio de materiales. *Ciencia y Desarrollo*, 26(142): 18.

Libros:

- Delgado, G. C. 2008. *Guerra por lo invisible: negocio, implicaciones y riesgos de la nanotecnología*. México: CEIICH, UNAM.

Internet:

- NobelPrice.org. 2007. The Nobel Prize in Physics 1986. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1986/press.html

Estos lineamientos fueron aprobados por el Comité Científico y el Comité Editorial de *Mundo Nano*. *Revista Interdisciplinaria en Nanociencias y Nanotecnología*, el día 12 de febrero de 2018, y se reflejará en los contenidos que se publiquen a partir de 2019).

Lista de comprobación de preparación de envíos

Como parte del proceso de envío, se les requiere a los autores que indiquen que su envío cumpla con todos los siguientes elementos, y que acepten que envíos que no cumplan con estas indicaciones pueden ser devueltos al autor.

1. El envío no ha sido publicado previamente ni se ha enviado previamente a otra revista (o se ha proporcionado una explicación en Comentarios al / a la editor/a).
2. El archivo enviado está en procesador de palabras, sin contraseña de lectura.
3. Se han añadido direcciones web para las referencias donde ha sido posible.
4. El texto tiene interlineado simple; el tamaño de fuente es 12 puntos; se usa cursiva en vez de subrayado (exceptuando las direcciones URL); y todas las ilustraciones, figuras y tablas están dentro del texto en el sitio que les corresponde y no al final del todo.
5. El texto cumple con los requisitos bibliográficos y de estilo indicados en las instrucciones para autores, que se pueden encontrar en Acerca de la revista.
6. Si está enviando a una sección de la revista que se revisa por pares, tiene que asegurarse de que las instrucciones en garantizar una evaluación por pares anónima han sido seguidas.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo-e introducidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por esta revista y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.

Garantizar una evaluación por pares anónima

Para asegurar la integridad de la evaluación por pares anónima para el envío a la revista, se debe intentar que los autores y los revisores desconozcan sus identidades entre ellos. Esto implica que los autores, editores y revisores (los cuales suben documentos como parte de su revisión) comprueben si los siguientes pasos se han seguido cuidadosamente en cuanto al texto y las propiedades del archivo:

1. Los autores del documento han eliminado sus nombres del texto, con "Autor/a" y el año que se usa en las referencias y en las notas a pie de página, en vez del nombre de los autores/as, el título del artículo, etcétera.
2. En los documentos de Microsoft Office, la identificación del autor también debe eliminarse de las propiedades del archivo.

Para Microsoft 2003 y versiones previas, y versiones de Word de Macintosh:

- Seleccione en el menú Archivo: Guardar como > He-

rramientas (u Opciones en Mac) > Seguridad > Eliminar información personal en las propiedades del archivo al guardar > Guardar.

Para **Macintosh Word 2008** (y futuras versiones):

- En el menú Archivo seleccione “Propiedades”.
- En la pestaña Resumen elimine la información identificativa de todos los campos.
- Guarde el archivo.

Para **Microsoft 2007** (Windows):

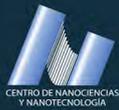
- Haga clic en el botón de Office en la esquina superior izquierda de la aplicación Office
- Seleccione “Preparar” en el menú Opciones.
- Seleccione “Propiedades” para el menú Opciones de “Preparar”.
- Elimine toda la información de los campos de propiedades del documento que aparecen debajo de menú principal de opciones.
- Guarde el documento y cierre la sección de campos de propiedades del documento.

Para **Microsoft 2010** (Windows):

- En el menú Archivo seleccione “Preparar para compartir”.
- Haga clic en el icono “Comprobación de problemas”.
- Haga clic en el icono “Inspeccionar documento”.
- Desmarque todas las casillas excepto “Propiedades del documento e información personal”.
- Ejecute el inspector de documento, el cual realizará una búsqueda en las propiedades del documento e indicará si algún campo de propiedades del documento contiene alguna información.
- Si el inspector de documento encuentra información se lo notificará y le dará la opción “Eliminar todo”, en la cual tendrá que hacer clic para eliminar todas las propiedades del documento y la información personal.

Para archivos **PDF**:

- En los PDFs, los nombres de los autores/as también deben ser eliminados de las propiedades del documento que se encuentran debajo de Archivo en el menú principal de Adobe Acrobat.



ICAT
Instituto de Ciencias Aplicadas
y Tecnología

