

ISSN: 1988-2688

<http://www.ucm.es/BUCM/revistasBUC/portal/modulos.php?name=Revistas2&id=RCCV&col=1>

http://dx.doi.org/10.5209/rev_RCCV.2016.v10.n2.53545



Revista Complutense de Ciencias Veterinarias 2016 10(2):18-40

**NANOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA ALIMENTARIA II:
EVALUACIÓN DEL RIESGO Y LEGISLACIÓN
NANOTECHNOLOGY IN FOOD INDUSTRY II: RISK ASSESSMENT AND
LEGISLATION**

Alicia Ávalos Fúnez, Ana Isabel Haza Duaso y Paloma Morales Gómez*

Departamento de Nutrición, Bromatología y Tecnología de los Alimentos. Facultad de Veterinaria. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid (España).

*Corresponding author: Email: pmorales@vet.ucm.es.

RESUMEN

En la actualidad, cada vez es mayor el uso de los nanomateriales en la industria alimentaria gracias a las numerosas ventajas que presentan y que hacen que los productos que los contienen sean más competitivos en el mercado. Sus propiedades físico-químicas suelen diferir de las de otros materiales a granel, por lo que requieren una evaluación de riesgos especializada. Esta debe cubrir los riesgos para la salud de los trabajadores y los consumidores, así como posibles riesgos medioambientales. Los métodos de evaluación de riesgo deben irse actualizando debido a la mayor generalización de uso de los nanomateriales, sobre todo ahora que se están abriendo camino hasta llegar a los productos de consumo. A día de hoy no existe una legislación específica para los nanomateriales, pero sí hay diversas disposiciones europeas que los incluyen. Esta revisión, muestra una visión general de la evaluación del riesgo y la legislación actual existente con respecto al uso de nanotecnología en la industria alimentaria.

Palabras clave: nanotecnología, riesgo, exposición, legislación

ABSTRACT

Currently, there is increasing use of nanomaterials in the food industry thanks to the many advantages offered and make the products that contain them more competitive in the market. Their physicochemical properties often differ from those of bulk materials, which require specialized risk assessment. This should cover the risks to the health of workers and consumers as well as possible environmental risks. The risk assessment methods must go updating due to more widespread use of nanomaterials, especially now that are making their way down to consumer products. Today there is no specific legislation for nanomaterials, but there are several European dispositions and regulations that include them. This review gives an overview of the risk assessment and the existing current legislation regarding the use of nanotechnology in the food industry.

Keywords: nanotechnology, risk, exposition, legislativo

INTRODUCCIÓN

El rápido desarrollo de la nanotecnología ha abierto la puerta a la obtención de productos y aplicaciones innovadores para una amplia gama de sectores de la industria y el consumo. Al igual que en otros ámbitos, la nanotecnología promete revolucionar toda la cadena de producción de alimentos, desde la producción a la elaboración, el almacenamiento, así como la obtención de materiales y productos innovadores (RIKILT y JRC, 2014). El principal impulso de la aplicación de la nanotecnología en la industria agroalimentaria va dirigido a mejorar el proceso de producción de alimentos, ampliar la vida útil de los productos frescos, mejorar la consistencia, estabilidad y textura de los productos y mejorar la captación y biodisponibilidad de los nutrientes (Bouwmeester et al., 2014). Algunas de estas aplicaciones ya están siendo comercializadas, mientras que muchas otras se encuentran actualmente en investigación y desarrollo (RIKILT y JRC, 2014).

Las principales ventajas que presenta la nanotecnología en comparación con otras tecnologías existentes derivan de las mejores o novedosas funcionalidades de los nanomateriales (NMs), que tienen además una superficie mucho más elevada en proporción a la masa si se comparan con sus homólogos ordinarios (Oberdörster et al., 2005). Sin embargo, el rápido desarrollo tecnológico en el sector de la nanotecnología no va acompañado de un desarrollo legislativo que regule la comercialización de los productos que contengan NMs, así como de la protección de la salud de los trabajadores que manipulen y/o estén expuestos a los mismos, de los consumidores y del medio ambiente (Amenta et al., 2015). Además, el

conocimiento popular de la existencia de NMs en los productos cotidianos, sus propiedades, ventajas e inconvenientes avanza lentamente (**Figura 1**).

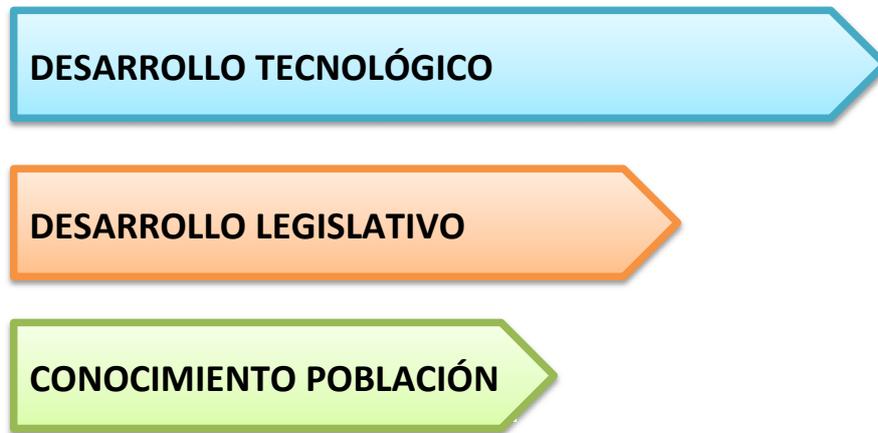


Figura 1. Avance tecnológico, legislativo y de conocimiento de la nanotecnología (Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, 2014).

En respuesta a esta incertidumbre se requiere una información más detallada y actualizada sobre los NMs utilizados en aplicaciones de última generación como son los pesticidas, aditivos alimentarios, materiales en contacto con alimentos y aditivos para piensos, para así poder realizar una correcta evaluación del riesgo. Desde 2006, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha seguido la evolución de la nanotecnología dentro de sus competencias- asesoramiento científico independiente y apoyo técnico a los gestores de riesgos-, incluyendo revisiones del estado actual de los conocimientos y las últimas novedades en nanotecnología en materia de alimentos y piensos. Además desde 2010, la EFSA junto con los Estados miembros han establecido una red de evaluación del riesgo de la nanotecnología en los alimentos y piensos (<https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/nanotechnology>). Los objetivos generales son facilitar la armonización de la evaluación práctica y las metodologías para mejorar el intercambio de información y datos y lograr así sinergias en las actividades de evaluación del riesgo.

Con respecto a la legislación, existen esfuerzos internacionales para abordar y regular la producción y manejo seguro de los NMs en la industria agroalimentaria (van der Meulen et al., 2014). Actualmente, no existe una legislación enteramente dedicada para los NMs, aunque algunos países consideran que la legislación actual es suficiente para regular los NMs (Arts et

al., 2014; Comisión Europea, 2012; OECD, 2013). Sin embargo, diferentes enmiendas han sido sugeridas por parte del Parlamento Europeo y por Organizaciones no gubernamentales (ONGs) (BEUC et al., 2014).

En esta revisión se pretende ofrecer una visión general de la evaluación del riesgo de la nanotecnología en la industria alimentaria así como la legislación y directrices existentes al respecto.

Evaluación del Riesgo de los Nanomateriales en la Industria Alimentaria

La evaluación de los potenciales riesgos de la nanotecnología para los consumidores mediante el modelo convencional (**Figura 2**): identificación del peligro, caracterización del peligro, evaluación de la exposición y caracterización del riesgo, se considera aceptable según diversos informes de expertos y Comités (SCENIHR, 2007; SCPP, 2007; FDA, 2007; FSAI, 2008). No obstante, el Comité Científico de la EFSA considera que el proceso de evaluación de NMs específicos se encuentra en fase de desarrollo y que deben tenerse en cuenta las propiedades específicas de los NMs (EFSA, 2011).



Figura 2. Fases de la evaluación de riesgo.

Las nuevas propiedades fisicoquímicas que presentan los NMs debido, principalmente a su pequeño tamaño, hacen que no sea posible inferir su toxicocinética y perfil de toxicidad

por extrapolación a partir de datos de sus equivalentes no nanoestructurados (EFSA, 2011). Su estudio, que se encuentra en desarrollo, es imprescindible para una correcta evaluación del riesgo, dadas las múltiples incertidumbres existentes como por ejemplo la caracterización de los NMs, realización de ensayos de toxicidad a largo plazo, métodos de determinación, datos reales de exposición humana y de animales, etiquetado que informe al consumidor de su presencia en alimentos, etc.

Para determinar la inocuidad/peligrosidad de los NMs, así como sus diferentes usos en alimentación humana y animal, los NMs se deben analizar atendiendo a los 4 escenarios posibles en los que se pueden encontrar: 1) estado originario (de fabricación), 2) comercialización para uso en alimentación, 3) en los alimentos y 4) en los tejidos y fluidos biológicos, una vez ingerido. El riesgo que pudieran ocasionar, es valorado en función de su composición química, características físico-químicas, su capacidad de interacción con los tejidos y los niveles de exposición posibles, es decir, la cantidad de NMs a la que se podría exponer teóricamente la población (EFSA, 2011).

Antes de la comercialización para su uso en alimentación, el riesgo debe ser evaluado en cada uno de los escenarios posibles y se deben acometer estudios *in vivo* e *in vitro* para obtener la dosis respuesta que ayude a definir los límites que no habría que rebasar para que los NMs sean inocuos.

1 Identificación del Peligro

1.1 Caracterización de los Nanomateriales

Además del pequeño tamaño, principal característica de los NMs, otros parámetros físico-químicos son importantes para determinar las propiedades y los posibles efectos biológicos de los NMs (por ejemplo, la forma, la solubilidad y la carga y reactividad superficial) (Nel et al., 2009; Rivera et al., 2010; SCENIHR, 2010; Ávalos et al, 2013).

La primera etapa para una correcta evaluación del riesgo de los NMs es disponer de una adecuada identificación y caracterización de estos compuestos en los alimentos y piensos (EFSA, 2011). Esto es muy importante ya que NMs de la misma composición química pero diferentes tamaños y formas pueden presentar diferente toxicidad, y por tanto, influir en el resultado de evaluación del riesgo.

Además, se necesita disponer de información sobre la forma en que el material se ingiere, se absorbe y permanece, ya que si bien los NMs suelen encontrarse de forma aglomerada en los alimentos, dichos aglomerados pueden romperse en el propio alimento, el tracto gastrointestinal (GI) y los tejidos biológicos, además de interactuar con biomoléculas (proteínas, lípidos, ácidos nucleicos, etc.). Si no se dispone de información adecuada, se asume que el NM está presente en el tracto GI.

Es imprescindible desarrollar metodologías analíticas adecuadas para la detección y cuantificación de los NMs. La selección de un método óptimo para medir los parámetros fisicoquímicos dependerá del tipo de NM, y del entorno de medición (p.e. si es un líquido, una matriz alimentaria o un envase alimentario). Por ejemplo, la caracterización química de un NM metálico necesitará un método analítico diferente comparado con un encapsulado orgánico. Por lo tanto, la elección del método y los parámetros a medir se deben elegir caso por caso (EFSA, 2011). Se dispone de métodos para la detección y caracterización de NMs en alimentos, piensos y otras muestras biológicas, que generalmente consisten en la combinación de varias técnicas. Principalmente se pueden observar tres categorías: técnicas de imagen, separación y espectroscópicas (Bouwmeester et al., 2014). La **Tabla 1** muestra un resumen de las diferentes técnicas.

Tabla 1. Técnicas para la detección y caracterización de NMs en alimentos, piensos y otras muestras biológicas (Bouwmeester et al., 2014).

Categoría	Técnicas
Imagen	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Microscopio electrónico de transmisión (TEM). ❖ Microscopio de fuerza atómica (AFM). ❖ Dispersión de luz dinámica (DLS). ❖ Análisis de seguimiento de nanopartículas (NTA).
Separación	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Cromatografía hidrodinámica (HDC). ❖ Fraccionamiento campo-flujo (FFF). ❖ Dispersión de luz de ángulo múltiple (MALS).
Espectroscopia	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Espectrometría de fotoelectrones emitidos por rayos X (XPS). ❖ Espectrometría de dispersión de energía de rayos X (EDX). ❖ Espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS). ❖ Espectrometría de absorción atómica (FAAS).

1.2 Biocinética de los Nanomateriales

La biocinética abarca la absorción, distribución, metabolismo y la excreción o eliminación (ADME) de sustancias en el organismo. Los NMs pueden llegar al tracto GI a través de la ingestión directa de los alimentos y el agua, de la administración terapéutica de nanomedicamentos o de la inhalación. Las nanopartículas a su vez, pueden pasar del revestimiento de la barrera epitelial al tracto digestivo. Una vez que han pasado por el epitelio, a través de las células o por vía de la endocitosis, las nanopartículas pueden entrar en los capilares y pueden aparecer en la circulación sistemática o en la circulación periférica hasta el hígado. Si no, pueden ser distribuidas al sistema linfático, el cual se vacía por medio del canal torácico en la circulación sistémica de la sangre. La translocación de las partículas a través de las paredes del tracto digestivo es un proceso que se realiza en varias etapas, que implica la difusión a través del revestimiento del muco cubriendo la pared del tracto gastrointestinal, el contacto con el transporte de enterocitos o células-M, celular o paracelular y fenómenos de post-translocación (Des Rieux et al., 2006; Bouwmeester et al., 2009).

Los datos experimentales de los que se dispone hasta ahora indican que es probable que las características de las NPs influyan sobre su absorción, distribución, metabolismo, (biotransformación) y excreción/eliminación (Des Rieux et al., 2006; Oropesa y Jaurégui, 2012; Abdelhalim et al., 2012; Roszek et al., 2005; Singh et al., 2006).

Una propiedad importante de los NMs artificiales es su interacción con las proteínas (Cedervall et al., 2007; Lynch y Dawson, 2008). La adsorción de las proteínas a los NMs artificiales puede mejorar la permeabilidad de la membrana y la penetración celular (John et al., 2001; 2003; Panté y Kann, 2002).

Lamentablemente, hay poca información relativa a la distribución de las NPs después de la exposición oral. A pesar de los escasos estudios, el hígado y el bazo parecen ser los principales órganos de distribución de los NMs metálicos (Johnston et al., 2010). Sin embargo, para ciertos NMs, todos los órganos son posibles dianas. Según se ha comprobado tras la administración por vía oral de NPs de plata y oro, los NMs pueden llegar al cerebro (Loeschner et al., 2011; Hillyer y Albrech, 2001). Además, parece que ciertos NMs pueden atravesar la placenta, pero no existe información sobre su transferencia a través de la leche.

Con respecto al metabolismo de los NMs, se ha indicado que puede depender, entre otros, de la composición química de su superficie. En el caso de los poliméricos se destaca la posibilidad de que puedan ser biodegradables, mientras que para los metales o sus óxidos se indica que su lenta disolución puede ser un factor importante en su metabolismo (EFSA, 2009). En el caso de NMs inerte, como las NPs de plata u oro o nanotubos de carbono, la probabilidad de que sean metabolizados es pequeña.

Finalmente, la información acerca de la excreción de NMs es aún más limitada. Una vez absorbidos, los NMs pueden pasar al hígado y excretarse a través de la bilis al tracto GI o pueden eliminarse vía renal (Bouwmeester et al., 2009). Se sugiere que los NMs inorgánicos insolubles (poliestireno, TiO₂, etc.) pueden ser retenidos durante largos periodos de tiempo y acumularse en el sistema retículo endotelial del hígado y bazo o ser transportados a otros órganos (Baeza-Squiban y Lanone, 2011).

1.3 Toxicidad de los Nanomateriales

Estudios *in vivo* e *in vitro* recientes han evaluado los efectos de los NMs sobre diversos sistemas biológicos, proporcionando datos de gran utilidad para poder comprender las implicaciones que para la salud supone la exposición a estos materiales. Un factor a tener en cuenta es la interacción de los NMs con otros componentes de los alimentos, puesto que es bien conocido que en la toxicidad de muchos compuestos químicos influye la matriz alimentaria. Es decir, puede ocurrir que los efectos predichos por los estudios, tanto *in vivo* como *in vitro*, no se manifiesten de igual forma cuando el compuesto se ingiera con la dieta (AESAN, 2009).

En general, los datos disponibles de toxicidad *in vivo* por vía oral de los NMs son escasos, centrándose básicamente en los metales insolubles y los óxidos metálicos. Estos datos se indican en la **Tabla 2**, mencionando los principales órganos afectados. Además, se observa que en muy pocos de estos estudios se comparan los valores correspondientes a una misma especie química a distintas escala (nanomaterial y micro o macro escala), por lo que los datos son insuficientes para llegar a conclusiones generales. Sin embargo, existen numerosos estudios *in vitro* que han demostrado la toxicidad de una amplia gama de NMs en células humanas y animales (ver la revisión de Cheng-Teng et al., 2010).

Tabla 2. Estudios de toxicidad *in vivo* de NMs por vía oral.

Nanopartícula	Tamaño de NPs	Evidencia experimental de toxicidad	Referencia
Ag	20- 40 nm	Sin toxicidad en las condiciones ensayadas.	Munger et al., 2014
Ag y Au	4.7 ,42 nm (Ag) y 30 nm (Au)	Sin toxicidad en las condiciones ensayadas.	Ávalos et al., 2015a
Au	13.5 nm	Con concentraciones altas > 1100 µg/kg de peso, disminuyó el peso corporal, el índice timo y bazo y los globulos rojos.	Zang et al., 2010
NP y micropartícula (MP) de Fe ₂ O ₃	30 nm y micro escala	30 nm Fe ₂ O ₃ NPs produjo cambios histopatológicos en hígado, riñón y bazo. Inhibición de la acetilcolinesterasa cerebral, afectando a la conducción de transmisión sináptica y el nervio.	Kumari et al., 2012
NP y MP de Al ₂ O ₃	30, 40 nm y micro escala	30 y 40 nm Al ₂ O ₃ NPs fueron más tóxicas (mayor aumento del estrés oxidativo y mayores lesiones en el hígado) que Al ₂ O ₃ a macroescala.	Prabhakar et al., 2012
TiO ₂	21 nm	Provocó un aumento del daño al ADN en los globulos blancos, de los niveles de 8-oxodG en el hígado y del porcentaje de células positivas a γH2AX en la médula ósea.	Trouiller et al., 2009
NP SiO ₂ y sílice amorfa sintética (SAS)	202 nm	Tras 84 días de tratamiento aumentó la incidencia de fibrosis hepática con las SiO ₂ NPs. El SAS se acumuló en el bazo.	Van der Zande et al., 2014
NP, MP e iones de Cu	23.5 nm y 17 µm	DL ₅₀ de CuNPs= 413 mg/kg y CuMPS= > 5000 mg/kg. Los órganos diana fueron el hígado, riñón y bazo. Presentaron glomerulitis, degeneración y necrosis del túbulo renal, presencia de líquido proteico en el túbulo renal, esteatosis del tejido hepático, atrofia del bazo, reducción de unidades esplénicas y fibrosis.	Chen et al., 2006
Nanoarcilla de montmorillonita	10-60 nm	Sin toxicidad en las condiciones ensayadas.	Shi et al., 2006
NP y MP de ZnO	20 nm y micro escala	Provocaron lesiones microscópicas en hígado, páncreas, corazón y estómago a dosis bajas.	Pasupuleti et al., 2012
ZnO	100 nm	Provocó cambios significativos en los análisis hematológicos y bioquímicos de la sangre. Efectos adversos en estómago, páncreas, ojos y glándula prostática.	Kim et al., 2014
Chitosan	Varios	Sin toxicidad en las condiciones ensayadas.	Yoksan y Chirachanchai, 2008
Nanotubos de carbono de pared múltiple	Hasta 450 µm	Sin toxicidad en las condiciones ensayadas.	Carrero-Sánchez et al., 2006
Puntos cuánticos de CdSe	3-3.5 nm	Penetró en la barrera intestinal. Provocó daños oxidativos y genotóxicos.	Alaraby et al., 2015.

Ávalos et al. (2014, 2015b) demostraron que NPs de plata de 4.7 y 42 nm fueron citotóxicas y genotóxicas en células humanas tumorales (hepatoma y leucemia) y normales (fibroblastos de piel y pulmón). NPs de Óxido de Zinc de diferentes tamaños (26, 62 y 90 nm) también han mostrado afectar a la viabilidad de células Caco-2 (Kang et al., 2013). Cha et al. (2007) observaron efectos genotóxicos de NPs de Zn (300 nm), Fe (100 nm) y Si (10-20, 40-50 y 90-110 nm) en células humanas de cerebro, hígado, estómago y pulmón. Además de NPs, también se ha demostrado efectos tóxicos de nanotubos de carbono y platino y puntos cuánticos de selenuro de cadmio (CdSe) en células intestinales Caco-2 (Jos et al., 2009; Pelka et al., 2009; Wang et al., 2008) En general, los NMs inducen efectos tóxicos diversos, tales como la disminución de la viabilidad celular, alteración en la integridad del ADN, daño genotóxico al ADN, producción de especies reactivas del oxígeno, etc. Los problemas frecuentes de estos estudios proceden de la administración de dosis no relevantes fisiológicamente, agregación de NPs, de la exposición directa de las células al NM, así como de la interpretación de los resultados (EFSA, 2009).

Actualmente los efectos toxicológicos resultan muy difíciles de determinar, particularmente en el ser humano, ya que los datos son muy limitados. Además es necesario considerar las propiedades físico-químicas de las NPs, las vías de exposición, las dosis, la respuesta del organismo y los efectos de la duración y la frecuencia de exposición de los NMs en la población (Hoet et al., 2004).

2 Caracterización del Peligro (Evaluación dosis-respuesta)

Debido a la gran incertidumbre existente en la extrapolación de la toxicidad de los materiales macroscópicos a los NMs y los pocos datos de toxicidad disponibles sobre los NMs, la caracterización del peligro puede ser la parte más problemática de la evaluación de riesgos. En un principio, hasta que no se obtengan y compartan datos para comprender más en profundidad los diferentes efectos toxicológicos en relación con la variedad de características de NPs, será necesario llevar a cabo la evaluación del peligro caso por caso (FAO/OMS, 2011).

A fin de evaluar de manera adecuada la relación dosis-respuesta entre la dosis administrada y los efectos biológicos, se debe llevar a cabo análisis cinéticos para adaptar la medición de la dosis *in vivo* y otros parámetros fisicoquímicos importantes en relación con las respuestas, además de los métodos controlables de administración de la dosis. Sin embargo,

con los NMs es muy difícil establecer unos valores límite basados en una evaluación del riesgo cuantitativa, es decir, determinar modelos dosis-respuesta y extrapolar esos datos, con un factor de incertidumbre, si fuese necesario, a humanos. Además, la información toxicológica de la que se dispone no es suficiente para el establecimiento de un valor límite, basado en la protección de la salud (Tanarro et al., 2011).

Hasta el momento sólo hay algunas organizaciones que han establecido algún valor límite específico para NMs: NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) que estableció un valor límite de 0.01 mg/m^3 para el TiO_2 ultrafino y BauA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) que propone valores límite para partículas de tóner biopersistentes (Tanarro et al., 2011).

Dada la gran cantidad de nuevos NMs en el mercado, es evidente que es difícil proponer valores límite para cada sustancia. Actualmente, la norma ISO 10808:2010, "Nanotecnologías: Caracterización de nanopartículas en cámaras de exposición por inhalación para pruebas de toxicidad por inhalación " ayuda a garantizar que los resultados de pruebas cuidadosamente monitorizadas para establecer la toxicidad por inhalación de NPs en el aire sean, fiables y equiparables en todo el mundo. Esta norma ISO 10808 tiene en cuenta las características particulares de las NPs, como la concentración, tamaño, distribución de tamaño, área superficial o número de partículas y los riesgos potenciales de éstas, por lo que supone un logro importante para la industria.

Sin embargo, aún es necesario mucho trabajo en el campo de los NMs para poder ir estableciendo valores límite basados en una evaluación cuantitativa del riesgo; además, parece muy complicado desarrollar valores límite para todos los NMs que van apareciendo en el mercado, sobre todo si se pretende atender a diferencias de estructura, recubrimiento, carga superficial, etc. que parecen tener una considerable influencia sobre su toxicidad (Tanarro et al., 2011).

3 Evaluación de la Exposición de los Nanomateriales en la Industria Alimentaria

Básicamente, los principios de evaluación de la exposición de los NMs son los mismos que los de los materiales no nano-estructurados (EFSA, 2009). Los temas como el muestreo de los alimentos, la variabilidad entre muestras compuestas y la variación en las concentraciones entre muestras no son diferentes a la evaluación de la exposición de

compuestos a micro y macro escala. Sobre la base de datos de consumo disponibles, la tasa de ingestión de alimentos y piensos con NMs debe estimarse en los diversos grupos de población (EFSA, 2011).

Un aspecto central de la evaluación de la exposición es determinar la cantidad y caracterizar los NMs presentes en los alimentos o piensos consumidos. De forma convencional, la estimación de la exposición humana a través de la dieta se basa en unidades de masa (mg/kg de alimento, por ejemplo). Sin embargo, en el caso de los NMs debe tenerse en cuenta que además de la concentración se requiere conocer el área superficial, el tamaño, etc. entre otros parámetros (FSAI, 2008). La **Tabla 3** muestra los parámetros que podrían ser identificados como relevantes para la evaluación de la exposición de los productos de consumo. Los parámetros cualitativos son principalmente para caracterizar el escenario de exposición de un producto, mientras que los parámetros cuantitativos se pueden utilizar en un algoritmo para obtener una estimación cuantitativa de la exposición. Sin embargo, ha de tenerse en cuenta que en la actualidad muchos de los productos comercializados con NMs no indican las características necesarias (por ejemplo, tamaño de NPs, concentración, etc.) para una correcta evaluación de la exposición.

Tabla 3. Principales parámetros cualitativos y cuantitativos para determinar la exposición de los NMs (Danish Ministry of the Environment, 2015).

Parámetros de exposición cualitativos	Parámetros de exposición cuantitativos
<ul style="list-style-type: none"> ✧ Identificación del nanomaterial ✧ Categoría del producto ✧ Tipo de producto ✧ Volumen / diseño del paquete del producto ✧ Matriz para el nanomaterial ✧ Uso del producto/ manipulación del producto durante su uso/ aplicaciones o procesos involucrados ✧ Consideraciones sobre el mal uso previsible ✧ Sitio de superficie corporal expuesta ✧ Identificación de las vías de exposición específicas (vías de exposición primaria y secundaria) ✧ El uso directo / indirecto (destinado a la exposición humana o no) ✧ Generación de nanomaterial durante su uso (exposición especialmente inhalación) ✧ Grupos específicos (niños, adolescentes, hombres adultos, mujeres adultas, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> ✧ Concentración de nanomaterial en el producto ✧ Volumen utilizado ✧ Tasa de retención del producto (por ejemplo, fracción ingerida) ✧ Grado de liberación / migración del nanomaterial desde la matriz ✧ Área superficial del producto en contacto ✧ Duración de la exposición ✧ Frecuencia de la exposición

Existen diferentes herramientas para evaluar la exposición de los NMs (ECETOC TRA, NanoRiskCat), sin embargo, en la actualidad no es posible determinar los NMs en la matriz del alimento o el pienso mediante un análisis de rutina. La tendencia a la agregación de los NMs en el medio biológico es una complicación que hace casi imposible medir el número de partículas o el área superficial y por tanto estimar las dosis reales de exposición (FSAI, 2008). Por otro lado, los NMs pueden modificarse en la cadena de producción del alimento o pienso y durante su procesado o almacenamiento, debido a sus interacciones con las proteínas, lípidos y otras sustancias presentes en la matriz del mismo. Además, para la evaluación de la exposición, hay que considerar también los posibles efectos de la digestión u otras causas de degradación de la matriz de los NMs. Todas estas limitaciones indican las dificultades que presenta la evaluación de la exposición de los NMs en la industria agroalimentaria (AESAN, 2009).

4. Caracterización del Riesgo

La estimación cualitativa y cuantitativa de la incidencia del efecto adverso de la ingestión de NMs a través de los alimentos sobre la salud humana se basa en los elementos de las 3 etapas anteriores. Como se describía anteriormente, debido a la falta de conocimiento, las dos últimas etapas no se pueden determinar. Por tanto, actualmente es imposible determinar si es tolerable el nivel de riesgo de la utilización de NMs en la industria alimentaria en la población. Al igual que en la caracterización del riesgo de las formas que no se presentan a escala nanométrica, es necesario tomar en cuenta la utilización de factores de incertidumbre en relación con los NMs artificiales (AESAN, 2009). Las incertidumbres en los datos de la exposición y de la dosis-respuesta pueden dar lugar a cálculos del riesgo poco realistas (Navas et al., 2009).

Legislación Aplicable a la Nanotecnología en la Industria Alimentaria

En la UE, la legislación específica del sector proporciona un marco vinculante entre los fabricantes, importadores y usuarios para garantizar la seguridad de las sustancias y productos del mercado. Los NMs están regulados en la UE por diferentes partes de la legislación, que se refieren a ellos de manera implícita o explícitamente.

El Reglamento REACH (Registro, Evaluación, Autorización y Restricción de Químicos) no contiene disposiciones que se refieran de manera explícita a las NPs, las cuales entran en el ámbito de la definición de sustancia contenida en este reglamento (Reglamento

(CE) N° 1907/2006; Parlamento Europeo y Consejo, 2006). Sin embargo, la guía REACH para los `Requisitos de Información y Evaluación de la Seguridad' en su actualización de 2012 aborda directamente los NMs.

En la UE, los aditivos para alimentos y piensos y los materiales en contacto con los alimentos son regulados por varias directivas y reglamentos. Los NMs son específicamente mencionados en los siguientes reglamentos recientemente revisados:

- Reglamento 10/2011 sobre materiales plásticos destinados a entrar en contacto con alimentos (Comisión Europea 2011a).
- Reglamento 450/2009 sobre materiales y objetos activos e inteligentes (Comisión Europea 2009).
- Reglamento 1169/2011 sobre suministro de información alimentaria facilitada al consumidor.

En noviembre de 2015, se aprobó el Reglamento (UE) 2015/2283 del Parlamento Europeo y del Consejo Europeo relativo a los nuevos alimentos, que proporciona seguridad jurídica en este campo. En este reglamento aparecen las definiciones de NMs y se consideran a los alimentos que contienen estos NMs como “nuevos alimentos”.

Tabla 4. Visión general de los marcos jurídicos de la UE que regulan los procedimientos de autorización de NMs en aplicaciones agroalimentarias.

Legislación	Legislación UE	Definición	Etiquetado	Guía
Productos:				
❖ Biocidas	(UE) No 528/2012	Sí	Sí	Pendiente
❖ Productos de protección de plantas	(CE) No 1107/2009	No	No	Guía de la EFSA (por vía oral a través de los alimentos) (Comité científico de la EFSA, 2011)
Alimentos/ Piensos:				
❖ Información alimentaria a los consumidores	(UE) No 1169/2011	Sí	Sí	No
❖ Nuevos alimentos/ piensos	(UE) No 2283/2015	Sí	Sí	No
❖ Materiales plásticos en contacto con los alimentos	(UE) No 10/2011	No	No	Guía de la EFSA
❖ Materiales y objetos activos e inteligentes	(UE) No 450/2009	No	No	No
❖ Aditivos alimentarios	(CE) No 1333/2008	No	Sí	Guía de la EFSA
❖ Piensos	(CE) No 767/2009	No	No	No
Químicos:				
❖ Registro, evaluación, autorización y restricción de químicos (REACH)	(CE) No 1907/2006	No	No	Guía de la ECHA (ECHA, 2012)
❖ Clasificación, etiquetado y envasado	(CE) No 1272/2008	No	No	No

La **Tabla 4** muestra una visión general de la legislación actual de la UE en el sector de la agricultura, alimentos y piensos en referencia a los NMs.

1 Guías Disponibles para Evaluación de los Riesgos de los Nanomateriales

La EFSA publicó en 2011 una 'Guía para evaluar el riesgo de la aplicación de la nanociencia y la nanotecnología en alimentos y en la cadena alimentaria' (Comité Científico EFSA, 2011), proporcionando un enfoque práctico para evaluar los riesgos potenciales derivados de las aplicaciones de la nanociencia y la nanotecnología en aditivos alimentarios, enzimas, aromatizantes, materiales en contacto con los alimentos, nuevos alimentos, aditivos de piensos y pesticidas. En ella se facilita una orientación sobre los métodos de caracterización físico-química y métodos *in vivo* e *in vitro* para identificar y caracterizar los peligros derivados de las propiedades nano. Sin embargo, la Guía de la EFSA, al igual que otras de la UE, no son parte de la legislación y por tanto no es jurídicamente vinculante.

2 Etiquetado y Registro de Productos de Consumo con Nanomateriales

Varias partes interesadas, incluyendo el Parlamento Europeo, Estados Miembros de la UE, y diferentes ONGs han pedido una mayor transparencia, trazabilidad e información sobre el uso y la posible exposición a los NMs ya sea con el etiquetado de los productos que contienen NMs o que hacen uso de la nanotecnología y/o con la introducción de registros para esos productos. Actualmente, la legislación Europea sobre alimentos, cosméticos y biocidas (Tabla 4), obliga al etiquetado del contenido de NMs en dichos productos, añadiendo la palabra "nano" entre paréntesis después del nombre de la sustancia en la lista de ingredientes. Pero además del etiquetado, que se coloca directamente sobre el producto, la información sobre los NMs utilizados en los productos o productos que contengan NMs se pueden recopilar en un registro de productos. Dicho registro o inventario puede dar una visión general de la aplicación de los NMs y la exposición potencial de los seres humanos y el medio ambiente. En el Reino Unido, la Autoridad de Seguridad Alimentaria (FSA) ha publicado una lista de los NMs que tienen autorización para ser utilizados en alimentos o en materiales en contacto con ellos (UK-FSA, 2013). Hasta ahora, sistemas de notificación obligatoria para los NMs o productos que contengan NMs se han introducido en tres Estados miembros de la UE, entre ellos Francia, Bélgica y Dinamarca (RIKILT y JRC, 2014).

CONCLUSIÓN

A pesar de la creciente incorporación de nanomateriales en la industria agroalimentaria, y de la mayor exposición humana, actualmente no es posible establecer conclusiones acerca de las propiedades físico-químicas de estos NMs, su toxicidad *in vivo* e *in vitro* y por consiguiente, sus repercusiones a largo plazo sobre la salud pública. Esta falta de información dificulta una correcta evaluación del riesgo, necesaria para elaborar un marco legislativo que aborde adecuadamente y gestione específicamente los riesgos potenciales de la nanotecnología, no obstante en el mercado ya se pueden encontrar productos que los contienen.

La colaboración entre los países de todo el mundo es necesaria con el fin de intercambiar información y garantizar un alto nivel de protección para los seres humanos y el medio ambiente, sin obstaculizar el desarrollo de nuevos productos beneficiosos y su comercialización mundial.

BIBLIOGRAFÍA

- Abdelhalim, MAK, Mady, MM y Ghannam, MM. 2012. Physical Properties of Different Gold Nanoparticles: Ultraviolet-Visible and Fluorescence Measurements. *J Nanomed Nanotechnol* 3:3.
- AESAN. 2009. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación al uso de la nanotecnología en la industria alimentaria. AESAN-2009-014. Disponible en:
http://www.aecosan.msssi.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/evaluacion_riesgos/informes_comite/NANOTECNOLOGIA_I.ALIMENTARIA.pdf
- Alaraby, M, Demir, E, Hernández, A y Marcos, R. 2015. Assessing potential harmful effects of CdSe quantum dots by using *Drosophila melanogaster* as in vivo model. *Sci Total Environ* 530-531:66-75. doi: 10.1016/j.scitotenv.2015.05.069.
- Amenta, V, Aschberger, K, Arena, M, Bouwmeester, H, Moniz, FB, Brandhoff, P, Gottardo, S, Marvin, HJP, Mech, A, Pesudo, LQ, Rauscher, H, Schoonjans, R, Vettori, MV, Weigel, S y Peters, RJ. 2015. Regulatory aspects of nanotechnology in the agri/feed/food sector in EU and non-EU countries. *Regul Toxicol Pharmacol* 73: 463- 476.
- Arts, JHE, Hadi, M, Keene, AM, Kreiling, R, Lyon, D, Maier, M, Michel, K, Petry, T, Sauer, UG, Warheit, D, Wiench, K y Landsiedel R. 2014. A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials. *Regu Toxicol Pharmacol* 70 (2): 492-506.

- Ávalos, A, Haza, AI, Mateo, D y Morales P. 2013. Aplicaciones y riesgos tóxicos por exposición a nanopartículas de plata. *Revista Complutense de Ciencias Veterinarias*, 7 (2): 1-23.
- Ávalos, A, Haza, AI, Mateo, D y Morales, P. 2014. Cytotoxicity and ROS production of manufactured silver nanoparticles of different sizes in hepatoma and leukemia cells. *J Appl Toxicol* 34: 413-423.
- Ávalos, A, Haza, AI, Drosopoulou, E, Mavragani-Tsipidou, P y Morales, P. 2015a. In vivo genotoxicity assesment of silver nanoparticles of different sizes by the Somatic Mutation and Recombination Test (SMART) on *Drosophila*. *Food Chem Toxicol* 85: 114-119. doi: 10.1016/j.fct.2015.06.024.
- Ávalos, A, Haza, AI y Morales, P. 2015b. Manufactured silver nanoparticles of different sizes induced DNA strand breaks and oxidative DNA damage in hepatoma and leukemia cells and in dermal and pulmonary fibroblasts. *Folia Biologica Prague* 61: 33-42.
- Baeza-Squiban, S y Lanone, A. 2011. "Exposure, Uptake, and Barriers," in *Nanoethics and Nanotechnology* P. Houdy et al. (eds.), pp. 37–61.
- BEUC, EEB, CIEL, Client Earth, ECOS, ANEC, Health Care without Harm. 2014. European NGOs position paper on the regulation of nanomaterials. B.-T. E. C. Organisation, Bruxelles.
- Bouwmeester, H, Dekkers, S, Noordam, M, Hagens, W, Bulder, A, de Heer, C, ten Voorde, Wijnhoven, S y Sips, A. 2009. Health impact of nanotechnologies in food production. Institute of food safety (RIKILT) y National institute for public health & the environment (RIVM). Report 2007.014.
- Bouwmeester, H, Brandhoff, P, Marvin, HJP, Weigel, S y Peters RJB. 2014. State of the safety assessment and current use of nanomaterials in food and food production. *Trends Food Sci Technol* 40 (2): 200–210.
- Carrero-Sanchez, JC, Elías, AL, Mancilla, R, Arrellín, G, Terrones, H, Laclette, JP y Terrones, M. 2006. Biocompatibility and toxicological studies of carbon nanotubes doped with nitrogen. *Nano Lett* 6(8): 1609-1616.
- Cedervall, T, Lynch, I, Lindman, S, Berggård, T, Thulin, E, Nilsson, H, Dawson, KA y Linse, S. 2007. Understanding the nanoparticle–protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA* 104 (7): 2050-2055.
- Cha, KE y Myung, H. 2007. Cytotoxic effects of nanoparticles assessed in vitro and in vivo. *J Microbiol Biotechnol* 17(9):1573-1578.

- Chen, Z, Meng, H, Xing, G, Chen, C, Zhao, Y, Jia, G, Wang, T, Yuan, H, Ye, C, Zhao, F, Chai, Z, Zhu, C, Fang, X, Ma, B y Wan, L. 2006. Acute toxicological effects of copper nanoparticles in vivo. *Toxicol Lett* 163(2): 109-120.
- Cheng-Teng, N, Li, JJ, Bay, BH y Yung LYL. 2010. Current studies into the genotoxic effects of nanomaterials. *J Nucleic Acids* 2010: 1-12. doi: 10.4061/2010/947859.
- Comisión Europea. 2009. Reglamento (CE) nº 450/2009 de 29 de mayo de 2009, sobre los materiales y objetos activos e inteligentes destinados a entrar en contacto con los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea* L135: 3-11.
- Comisión Europea. 2011. Reglamento (UE) nº 10/2011 de 14 de enero de 2011, sobre los materiales y objetos plásticos destinados a entrar en contacto con los alimentos. *Diario Oficial de la Unión Europea* L12 (1): 1-89.
- Comisión Europea. 2012. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo, al Consejo y al Comité Económico y Social Europeo sobre la segunda revisión reglamentaria de los nanomateriales, incluidos los aspectos de seguridad. COM (2012) 572 final, SWD (2012) 288 de 10.03.2012. Bruselas: Comisión Europea.
- Danish Ministry of the Environment. Environmental Protection Agency. 2015. Exposure assessment of nanomaterials in consumer products. Environmental Project No. 1636, 2015.
- Des Rieux, A, Fievez, V, Garinot, M, Schanaider, YJ y Preat, V. 2006. Nanoparticles as potential oral delivery systems of proteins and vaccines: a mechanistic approach. *Journal of Controlled Release* 116 (1): 1-27.
- EFSA. 2009. European Food Safety Authority. The Potential Risks Arising from Nanoscience and Nanotechnologies on Food and Feed Safety. Question No EFSA-Q-2007-124^a. The *EFSA Journal* 958: 1-39.
- EFSA Scientific Committee, 2011. Guidance on the risk assessment of the application of nanoscience and nanotechnologies in the food and feed chain from. <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/2140.pdf>.
- FAO/OMS. 2011. Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación y Organización Mundial de la Salud. Reunión Conjunta FAO/OMS de Expertos acerca de la aplicación de la nanotecnología en los sectores alimentario y agropecuario: posibles consecuencias para la inocuidad de los alimentos. Informe de la reunión. Roma 2011.
- FDA, 2007. Food and Drug Administration. Nanotechnology, a report of the US. Food and Drug Administration. Nanotechnology Task Force. Rockville, Maryland. Disponible en: <http://www.fda.gov/nanotechnology/taskforce/report2007.pdf>

- FSAI, 2008. Food Safety Authority Of Ireland. The Relevance for Food Safety of Applications of Nanotechnology in the Food and Feed Industries. Food Additives, Chemical Contaminants & Residues, Dublin.
- Hillyer, JF y Albrecht, RM. 2001. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 90 (12): 1927–1936.
- ISO 10808:2010 Nanotechnologies -- Characterization of nanoparticles in inhalation exposure chambers for inhalation toxicity testing.
- Hoet, PH, Nemmar, A y Nemery, B. 2004. Health impact of nanomaterials?. *Nature Biotechnol* 22:19.
- <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/nanotechnology>
- Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. 2014. Comparación de los métodos de evaluación cualitativa del riesgo por exposición a nanomateriales CB Nanotool 2.0 y Stoffenmanager nano 1.0. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT). Madrid, octubre 2014.
- John, TA, Vogel, SM, Minshall, RD, Ridge, K, Tiruppathi, C y Malik, AB. 2001. Evidence for the role of alveolar epithelial gp60 in active transalveolar albumin transport in the rat lung. *J Physiol* 533: 547-59.
- John, TA, Vogel, SM, Tiruppathi, C, Malik, AB y Minshall RD. 2003. Quantitative analysis of albumin uptake and transport in the rat microvessel endothelial monolayer. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 284(1): L187-96.
- Johnston, HJ, Hutchison, G, Christensen, FM, Peters, S, Hankin, S y Stone V. 2010. A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: Particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Crit Rev Toxicol.* 40: 328-346. doi: 10.3109/10408440903453074.
- Jos, A, Pichardo, S, Puerto, M, Sánchez, E, Gribo, A y Camean AM. 2009. Cytotoxicity of carboxylic acid functionalized single wall carbón nanotubes on the human intestinal cell line Caco-2. *Toxicol In Vitro.* 23: 1491-1496. doi: 10.1016/j.tiv.2009.07.001.
- Kang, T, Guan, R, Chen, X, Song, Y, Jiang, H y Zhao, J. 2013. In vitro toxicity of different-sized ZnO nanoparticles in Caco-2 cells. *Nanoscale Res Lett* 8(1): 496. doi: 10.1186/1556-276X-8-496.
- Kim, YR, Park, JI, Lee, EJ, Park, SH, Seong, NW, Kim, JH, Kim, GY, Meang, EH, Hong, JS, Kim, SH, Koh, SB, Kim, MS, Kim, CS, Kim, SK, Son, SW, Seo, YR, Kang, BH, Han, BS, An, SS, Yun, HI y Kim, MK. 2014. Toxicity of 100 nm zinc oxide nanoparticles: a

- report of 90-day repeated oral administration in Sprague Dawley rats. *Int J Nanomedicine* 9 (2):109-26. doi: 10.2147/IJN.S57928.
- Kumari, M, Rajak, S, Singh, SP, Kumari, SI, Kumar, PU, Murty, US, Mahboob, M, Grover, P y Rahman MF. 2012. Repeated oral dose toxicity of iron oxide nanoparticles: biochemical and histopathological alterations in different tissues of rats. *J Nanosci Nanotechnol* 12(3): 2149-2159.
- Loeschner, K, Hadrup, N, Qvortrup, K, Larsen, A, Gao, X, Vogel, U, Mortensen, A, Rye, Lam, H y Larsen, EH. 2011. Distribution of silver in rats following 28 days of repeated oral exposure to silver nanoparticles or silver acetate. *Part Fibre Toxicol* 8:18.
- Lynch, I y Dawson, K. 2008. Protein-nanoparticle interactions. *Nanotoday* 3: 40-47.
- Mateo, D, Morales, P, Ávalos, A y Haza, AI. 2014. Oxidative stress contributes to gold nanoparticle-induced cytotoxicity in human tumor cells. *Toxicol Mech Methods* 24 (3): 161-172.
- Munger, M, Radwanski, P, Hadlock, GC, Stoddard, G, Shaaban, A, Falconer, J, Grainger, DW y Deering-Rice, CD. 2014. In vivo human time-exposure study of orally dosed commercial silver nanoparticles. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* 10: 1-9.
- Navas, JM. 2009. Las NA y la salud. La nanotoxicología y la evaluación del riesgo de las nanopartículas artificiales (ERNA). *Higiene Industrial, Seguridad y Medio Ambiente* nº114: 6-16.
- Nel, A, Mädler, L, Velegol, D, Xia, T, Hoek, E, Somasundaran, P, Klaessig, F, Castranova, V y Thompson M. 2009. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat mater* 8: 543-557.
- Oberdörster, G, Oberdorster, E y Oberdorster J. 2005. Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113: 823-839.ss
- OECD. 2013. Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico. Regulatory frameworks for nanotechnology in foods and medical products. Summary results of a survey activity. París. [http://search.oecd.NANO\(2012\)22/FINAL&docLanguage=En](http://search.oecd.NANO(2012)22/FINAL&docLanguage=En).
- Oropesa, RO y Jaurégui, UJ. 2012. Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. *Revista Cenic Ciencias Biológicas* 43: 3.
- Panté, N y Kann, M. 2002. Nuclear pore complex is able to transport macromolecules with diameters of about 39 nm. *Mol Biol Cell* 13(2): 425-434.

- Parlamento Europeo y Consejo. 2006. Reglamento (CE) n° 1907/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 18 de diciembre de 2006, relativo al registro, la evaluación, la autorización y la restricción de sustancias químicas (REACH), se crea la Agencia Europea de Productos Químicos, se modifica la Directiva 1999/45 / CE y se deroga el Reglamento (CEE) n° 793/93 y el Reglamento (CE) n ° 1488/94, así como la Directiva 76/769 / CEE y las Directivas 91/155 / CEE, 93/67 / CEE, 93/105 / CE y 2000/21 / CE. Diario Oficial de la Unión Europea L 396: 1-849.
- Parlamento Europeo y del Consejo. 2008a. Reglamento (CE) n° 1333/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre los aditivos alimentarios. Diario Oficial de la Unión Europea L 354: 16-33.
- Parlamento Europeo y del Consejo. 2008b. Reglamento (CE) n° 1272/2008 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de diciembre de 2008, sobre la clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas. Diario Oficial de la Unión Europea L 353: 1-1355.
- Parlamento Europeo y Consejo. 2009a. Reglamento (CE) n° 1107/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 21 de octubre de 2009, sobre la comercialización de productos fitosanitarios, se derogan las Directivas del Consejo 79/117/EEC y 91/414/EEC. Diario Oficial de la Unión Europea L 309: 1-50.
- Parlamento Europeo y Consejo. 2009b. Reglamento (CE) n° 767/2009 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 13 de julio de 2009, sobre la puesta en el mercado y utilización de piensos. Diario Oficial de la Unión Europea L 229: 1-28.
- Parlamento Europeo y Consejo. 2011. Reglamento (UE) n° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de octubre de 2011, sobre la información alimentaria facilitada al consumidor, se modifican los Reglamentos (CE) n° 1924/2006 y (CE) n° 1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo y se deroga la Directiva 87/250 / CEE, la Directiva 90/496 / CEE, la Directiva 1999/10 / CE, la Directiva 2000/13 / CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002 / 67 / CE y 2008/5 / CE y el Reglamento (CE) n° 608/2004 de la Comisión. Diario oficial de la Unión Europea. L 304: 18-63.
- Parlamento Europeo y del Consejo. 2012. Reglamento (UE) n° 528/2012 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 22 de mayo de 2012 relativo a la puesta a disposición en el mercado y uso de biocidas. Diario Oficial de la Unión Europea L 167: 1-123.
- Parlamento Europeo y del Consejo. 2015. Reglamento (UE) n° 2283/2015 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 25 de noviembre de 2015, relativo a los nuevos alimentos, por el que se modifica el Reglamento (UE) n° 1169/2011 del Parlamento Europeo y del

- Consejo y se derogan el Reglamento (CE) n° 258/97 del Parlamento Europeo y del Consejo y el Reglamento (CE) n° 1852/2001 de la Comisión. Diario Oficial de la Unión Europea L 327: 1-22.
- Pasupuleti, S, Alapati, S, Ganapathy, S, Anumolu, G, Pully, NR y Prakhya, BM. 2012. Toxicity of zinc oxide nanoparticles through oral route. *Toxicol Ind Health* 28(8): 675-86. doi: 10.1177/0748233711420473.
- Pelka, J, Gehrke, H, Esselen, M, Türk, M, Crone, M, Bräse, S, Muller, T, Blank, H, Send, W, Zibat, V, Brenner, P, Schneider, R, Gerthsen, D y Marko, D. 2009. Cellular uptake of platinum nanoparticles in human colon carcinoma cells and their impact on cellular redox systems and DNA integrity. *Chem Res Toxicol* 22: 649-659.
- Prabhakar, PV, Reddy, UA, Singh, SP, Balasubramanyam, A, Rahman, MF, Indu Kumari, S, Agawane, SB, Murty, US, Grover, P y Mahboob M. 2012. Oxidative stress induced by aluminum oxide nanomaterials after acute oral treatment in Wistar rats. *J Appl Toxicol* 32(6): 436-45. doi: 10.1002/jat.1775.
- RIKILT y JRC, 2014. Inventory of nanotechnology applications in the agricultural, feed and food sector. EFSA supporting publication 2014:EN-621, 125 pp. Disponible online: www.efsa.europa.eu/publications.
- Rivera, P, Oberdörster, G, Elder, A, Puentes, V y Wolfgang JP. 2010. Correlating Physico-Chemical with Toxicological Properties of Nanoparticles: The Present and the Future *ACS Nano* 4 (10): 5527–5531 doi: 10.1021/nn1025687.
- Roszek, B, de Jong, WH y Geertsma, RE. 2005. Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices. RIVM Report 265001001/2005. The Netherlands: National Institute for Public Health and Environment.
- SCCP, 2007. Scientific Committee on consumer products. Preliminary opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf
- SCENIHR, 2007. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion in the appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_010.pdf.
- SCENIHR, 2010. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Scientific basis for the definition of the term “nanomaterial”, disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihhr_o_032.pdf

- Shi, YH, Xu, ZR, Feng, JL y Wang, CZ. 2006. Efficacy of modified montmorillonite nanocomposite to reduce the toxicity of aflatoxin in broiler chicks. *Animal Feed Science and Technology* 129: 138–148.
- Singh, R, Pantarotto, D, Lacerdam, L, Pastorin, G, Klumpp, C, Prato, M, Bianco, A y Kostarelos, K. 2006. Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbón nanotube radiotracers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (9): 3357-3362.
- Tanarro, C, Sousa, ME y Tejedor, JN. 2011. Problemática en el establecimiento de valores límite: el caso de las nanopartículas. *Seguridad y Salud en el Trabajo* 6: 16-27.
- Trouiller, B, Reliene, R, Westbrook, A, Solaimani, P y Schiestl, RH. 2009. Titanium dioxide nanoparticles induce DNA damage and genetic instability in vivo in mice. *Cancer Res.* 69(22): 8784-8789.
- UK-FSA. 2013. Nanotechnology-enabled foods and food contact materials on the UK market. Disponible en: <http://www.food.gov.uk/policy-advice/nano/monitoring/>.
- Van der Meulen, B, Bremmers, H, Purnhagen, K, Gupta, N, Bouwmeester, H y Geyer, LL. 2014. *Governing Nano Foods: Principles-based responsive regulation: EFFoST Critical Review# 3*. Academic Press.
- Van der Zande, M, Vandebriel, RJ, Groot, MJ, Kramer, E, Herrera Rivera, ZE, Rasmussen, K, Ossenkoppele, JS, Tromp, P, Gremmer, ER, Peters, RJ, Hendriksen, PJ, Marvin, HJ, Hoogenboom, RL, Peijnenburg, AA y Bouwmeester H. 2014. Sub-chronic toxicity study in rats orally exposed to nanostructured silica. *Part Fibre Toxicol* 11:8. doi: 10.1186/1743-8977-11-8.
- Wang, L, Nagesha, DK, Selvarasah, S, Dokmeci, MR y Carrier, RL. 2008. Toxicity of CdSe Nanoparticles in Caco-2 cell cultures. *J Nanobiotechnol* 6: 11.
- Yoksan, R y Chirachanchai, S. 2008. Amphiphilic chitosan nanosphere: studies on formation, toxicity, and guest molecule incorporation. *Bioorg Med Chem* 16(5): 2687-2696.
- Zhang, XD, Wu, HI, Wu, D, Wang, YY, Chang, JH, Zhai, ZB, Meng AM, Liu PX, Zang LA y Fan, FY. 2010. Toxicologic effects of gold nanoparticles in vivo by different administration routes. *Int J Nanomedicine* 5: 771-781.