

Dualidad de las nanopartículas de CeO_2 : una revisión de la actividad antioxidante o citotóxica en modelos celulares*

Valentina Collo-Salazar^a ■ Luisa María Rendón-Barros^b

Recibido: 21/10/2025 | **Aceptado:** 05/08/2026

Cómo citar: V. Collo-Salazar y L. M. Rendón-Barros, "Dualidad de las nanopartículas de CeO_2 : una revisión de la actividad antioxidante o citotóxica en modelos celulares", *Rev. Fac. Cienc. Básicas*, vol. 20, n.º 2, 8257, 2026. <https://doi.org/10.18359/rfcb.8257>

Resumen: Las especies reactivas de oxígeno (ROS) pueden inducir estrés oxidativo, el cual se ha relacionado con diversas enfermedades. Los antioxidantes tradicionales tienen la capacidad de neutralizar las ROS; sin embargo, pueden tener efectos secundarios. En este contexto, se destaca la capacidad antioxidante de las nanopartículas de óxido de cerio (CeO_2NPs), por su potencial redox reversible ($\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$); no obstante, pueden ejercer efectos citotóxicos, dependiendo del método de síntesis. El objetivo de esta investigación fue analizar las evidencias científicas de las CeO_2NPs sobre los mecanismos de citotoxicidad, actividad antioxidante y el uso de extractos como potencializadores, considerando la influencia de los métodos de síntesis y los modelos biológicos utilizados. Para ello, se realizó una revisión narrativa mediante la consulta de literatura científica indexada en Web of Science, SciELO, PubMed y ScienceDirect, publicados entre el 2010 y el 2025. Los estudios evidencian que las nanopartículas obtenidas mediante síntesis verde presentan, en la mayoría de los casos, mayor biocompatibilidad y actividad antioxidante, la cual puede potenciarse mediante el uso de extractos vegetales como *Salvia rosmarinus* S. Además, se sientan las bases para futuros estudios orientados a evaluar factores como el tamaño de partícula y la concentración que influyen significativamente en la respuesta celular, así como el comportamiento diferencial en distintos sistemas biológicos, dado que la respuesta biológica puede variar, lo que demuestra una posible citotoxicidad dirigida a células malignas. Lo anterior, respalda la toma de decisiones en torno a la síntesis de CeO_2NPs y sus aplicaciones.

Palabras clave: citotoxicidad; actividad antioxidante; nanopartículas de óxido de cerio; síntesis verde.

* Artículo de revisión.

Se reconoce la primera autoría compartida (co-first authorship), de manera que el orden de aparición de los nombres no implica una diferencia en el nivel de contribución de las autoras.

a Bióloga de la Universidad del Cauca (Colombia). Correo electrónico: valentiinacs@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6107-3912>

b Bióloga de la Universidad del Cauca (Colombia). Correo electrónico: luisarendon@unicauca.edu.co; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-7665-6823>

Duality of CeO₂ Nanoparticles: A Review of Cytotoxic or Antioxidant Activity in Cell Models

Abstract: Reactive oxygen species (ROS) can induce oxidative stress, which has been linked to various diseases. Traditional antioxidants can neutralize ROS; however, they can have side effects. In this context, the antioxidant capacity of cerium oxide nanoparticles (CeO₂NPs) stands out due to their reversible redox potential (Ce³⁺/Ce⁴⁺); however, they can exert cytotoxic effects, depending on the synthesis method. The objective of this research was to analyze the scientific evidence for CeO₂NPs regarding the mechanisms of cytotoxicity, antioxidant activity, and the use of extracts as potentiators, considering the influence of the synthesis methods and biological models used. To this end, a narrative review was conducted using scientific literature indexed in Web of Science, SciELO, PubMed, and ScienceDirect, published between 2010 and 2025. The studies show that nanoparticles obtained through green synthesis exhibit, in most cases, greater biocompatibility and antioxidant activity, which can be enhanced through the use of plant extracts such as *Salvia rosmarinus* S. Furthermore, this lays the groundwork for future studies aimed at evaluating factors such as particle size and concentration, which significantly influence the cellular response, as well as the differential behavior in various biological systems, given that the biological response can vary, demonstrating potential cytotoxicity directed against malignant cells. This supports informed decision-making regarding the synthesis of CeO₂NPs and their applications.

Keywords: cytotoxicity; antioxidant activity; cerium oxide nanoparticles; green synthesis.

Dualidade das nanopartículas de CeO₂: uma revisão da atividade antioxidante ou citotóxica em modelos celulares

Resumo: As espécies reativas de oxigênio (ERO) podem induzir estresse oxidativo, o qual tem sido associado a diversas doenças. Os antioxidantes tradicionais têm a capacidade de neutralizar as ERO; no entanto, podem apresentar efeitos adversos. Nesse contexto, destaca-se a capacidade antioxidante das nanopartículas de óxido de cério (CeO₂ NPs) devido ao seu potencial redox reversível (Ce³⁺/Ce⁴⁺); contudo, podem exercer efeitos citotóxicos, dependendo do método de síntese. O objetivo desta pesquisa foi analisar as evidências científicas sobre as CeO₂ NPs acerca dos mecanismos de citotoxicidade, da atividade antioxidante e do uso de extratos como potencializadores, considerando a influência dos métodos de síntese e dos modelos biológicos utilizados. Para tanto, realizou-se uma revisão narrativa mediante consulta à literatura científica indexada na Web of Science, SciELO, PubMed e ScienceDirect, publicada entre 2010 e 2025. Os estudos evidenciam que as nanopartículas obtidas por meio de síntese verde apresentam, na maioria dos casos, maior biocompatibilidade e atividade antioxidante, a qual pode ser potencializada pelo uso de extratos vegetais como *Salvia rosmarinus* S. Além disso, são estabelecidas as bases para estudos futuros voltados à avaliação de fatores como o tamanho de partícula e a concentração, que influenciam significativamente a resposta celular, bem como o comportamento diferencial em distintos sistemas biológicos, uma vez que a resposta biológica pode variar, o que demonstra uma possível citotoxicidade direcionada a células malignas. O exposto subsidia a tomada de decisões em torno da síntese de CeO₂ NPs e suas aplicações.

Palavras-chave: citotoxicidade; atividade antioxidante; nanopartículas de óxido de cério; síntese verde.

Introducción

El estrés oxidativo surge cuando existe un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y la capacidad antioxidante del organismo, lo que conduce al daño oxidativo celular [1]. Factores como el envejecimiento, la disfunción mitocondrial y la pérdida de proteosomas aumentan la producción de ROS y establecen la triada “estrés oxidativo-inflamación-envejecimiento” [2], asociada con enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson [3]. Para contrarrestar este fenómeno, se han empleado suplementos ricos en antioxidantes como vitaminas C y E, resveratrol o edaravona [4]-[8]; sin embargo, su uso excesivo puede resultar contraproducente al actuar como prooxidantes [9]. Por ello, se buscan alternativas seguras y efectivas, y se destacan a las nanopartículas de óxido de cerio (CeO_2NPs) o también conocidas como nanoceria, por su capacidad de alternar entre los estados redox $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ y neutralizar ROS [10], [11]; no obstante, algunos estudios *in vitro* realizados en diferentes líneas celulares reportan efectos citotóxicos [12].

Ante esto, el uso de CeO_2NPs sintetizadas por método verde surge como una opción prometedora, ya que la mayoría de los estudios reportan que son menos tóxicas y amigables [11], además de potenciar su actividad antioxidante mediante compuestos bioactivos de extractos vegetales [13]; sin embargo, su comportamiento biológico depende de variables como el método de síntesis, el tamaño y la relación superficial $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ [10]. Debido a lo mencionado anteriormente, esta revisión hace evidente la dualidad de las CeO_2NPs de manera interdisciplinar; por lo tanto, el objetivo fue analizar la evidencia científica disponible sobre la dualidad antioxidante y citotóxica de las CeO_2NPs , considerando la influencia de los métodos de síntesis, las características fisicoquímicas y el uso de extractos vegetales sobre su comportamiento biológico.

Metodología

De acuerdo con lo mencionado antes, se realizó una revisión narrativa de la literatura enfocada en el análisis de la actividad antioxidante y citotóxica

atribuida a las CeO_2NPs , considerando los métodos de síntesis, el uso de extractos vegetales y el modelo biológico. La búsqueda bibliográfica se efectuó en las bases de datos SciELO, Web of Science, PubMed y ScienceDirect. Se tuvieron en cuenta artículos científicos publicados principalmente entre el 2010 y el 2025, en idioma inglés y español. Como criterios de inclusión se seleccionaron investigaciones relacionadas con las propiedades antioxidantes, mecanismos de citotoxicidad, síntesis verde, características fisicoquímicas y aplicaciones biomédicas de las CeO_2NPs . Se excluyeron documentos duplicados, publicaciones sin revisión por pares y trabajos cuya temática no estuviera directamente relacionada con los objetivos de la revisión.

Las palabras clave utilizadas fueron: *Cerium oxide nanoparticles*, *nanoceria*, *antioxidant activity*, *oxidative stress*, *reactive oxygen species*, *ROS*, *cytotoxicity*, *green synthesis*, *biomedical applications* y *nanomedicine*, en combinación con los operadores booleanos AND y OR. Por último, la información recopilada se analizó cualitativamente y fue organizada en función de los principales ejes temáticos abordados en el manuscrito.

Especies reactivas de oxígeno (ROS)

Las ROS comprenden una variedad de moléculas oxidantes, tanto radicalarias como no radicalarias. Entre los radicales libres se encuentran el radical hidroxilo ($\bullet\text{OH}$), superóxido ($\bullet\text{O}_2^-$), alcoxi ($\text{RO}\bullet$) y peroxilo ($\text{ROO}\bullet$). Entre las no radicalarias, destacan el peroxinitrito (ONOO^-), H_2O_2 y oxígeno singlete ($^1\text{O}_2$). Todas ellas son producto de la reducción parcial del oxígeno molecular durante procesos metabólicos normales.

Las ROS se producen en tres organelas celulares, principalmente en las mitocondrias como subproducto de la respiración celular; en los peroxisomas en los cuales se produce H_2O_2 y a su vez se degrada por medio de la enzima catalasa, así como en el retículo endoplásmico rugoso como consecuencia del mal plegamiento de proteínas [14]. En concentraciones bajas, las ROS cumplen funciones fisiológicas esenciales, por ejemplo, el H_2O_2 intracelular entre 1-100 nM [15]. Además, los radicales libres son necesarios para mantener las funciones fisiológicas normales como la regulación del flujo

sanguíneo, estimulación de la actividad neuronal, señalización intracelular, activación transcripcional y defensa inmunitaria [1]; sin embargo, una intensa producción de ROS, por encima de 100 nM a escala intracelular, puede inducir lo que se conoce como “estrés oxidativo”, que implica un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes; estos últimos son los encargados de neutralizar las ROS [14], [16].

Papel de las especies reactivas de oxígeno en procesos patológicos

El exceso de ROS se ve manifestado de diversas formas, por ejemplo, en células mesangiales, las cuales contienen ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga que son susceptibles a la peroxidación lipídica y al ataque de radicales libres [17]. La aparición y exceso de ROS en estas células puede desencadenar en enfermedades renales crónicas, por la alteración del flujo sanguíneo renal, retención de líquidos, inflamación o proteinuria [18].

De forma similar, las células neuronales también son afectadas, ya que son propensas al estrés oxidativo debido a la gran demanda de oxígeno y los ácidos grasos poliinsaturados abundantes en su membrana, susceptibles a la peroxidación lipídica. Por tanto, la degeneración progresiva de estas desencadena estrés oxidativo que, a su vez, produce enfermedades neurodegenerativas, entre las que se encuentran el Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica [19], [20].

En el cáncer, el aumento de las ROS resulta del metabolismo alterado, la disfunción mitocondrial y una mayor demanda de energía de la célula tumoral. A su vez, el exceso de ROS fomenta la proliferación de las células malignas al alterar genes relacionados con transcripción, apoptosis y multiplicación celular. Además, pueden inducir mutaciones genéticas que contribuyen a la transformación maligna [21].

Finalmente, el envejecimiento celular se relaciona con la acumulación gradual e irreversible de ROS [14]. El acortamiento de los telómeros, proceso asociado a la replicación celular y al daño oxidativo acumulado en el ADN, es un claro ejemplo de la acción del estrés oxidativo celular, el cual puede

inducir un estado proinflamatorio relacionado directamente con el envejecimiento [2].

Agentes antioxidantes

La homeostasis redox celular se mantiene cuidadosamente mediante un sistema de defensa antioxidante endógeno, encargado de neutralizar los niveles de ROS sin interferir en sus funciones fisiológicas esenciales. En este contexto, los antioxidantes son compuestos que retrasan, inactivan o previenen los efectos de las ROS a escala celular [1]. El sistema antioxidante endógeno está compuesto por enzimas como la superóxido dismutasa (SOD), catalasa, glutatión peroxidasa (GPX) y moléculas no enzimáticas de bajo peso molecular como el ácido úrico, la coenzima Q y el ácido lipóico. Los antioxidantes exógenos provienen de la dieta alimenticia o de suplementos dietéticos, en los que se encuentran compuestos naturales como las vitaminas (A, C, y E), flavonoides, antocianinas y algunos minerales, además de compuestos sintéticos como el hidroxitolueno butilado (BHT) y el hidroxianisol butilado (BHA), antioxidantes químicos ampliamente utilizados en la conservación de alimentos [22]. Estos agentes pueden ser utilizados, además, para envasado de alimentos activos comestibles [23] y como posibles contramedidas médicas para las exposiciones a agentes de guerra química y productos químicos industriales tóxicos [24].

Suplementos como agentes prooxidantes

Se ha reportado que algunos suplementos antioxidantes pueden actuar como prooxidantes en ciertas condiciones como en presencia de iones metálicos como el Fe^{+3} y Cu^{+2} con actividad redox y la dosis; por ejemplo, se ha reportado que la vitamina C, generalmente segura a niveles de 30-100 mg/kg de peso corporal, puede inducir efectos prooxidantes a dosis superiores a 1000 mg/kg, a través de estudios realizados con modelos animales [25]. Además, la vitamina E puede tener efectos nocivos como el aumento del riesgo de sufrir infarto de miocardio en una ingesta diferente a la

recomendada (15 mg/día) [26]. Así mismo, la ingesta de suplementos antioxidantes puede reducir la síntesis de antioxidantes endógenos a causa de la disfunción mitocondrial por la sobreproducción de ROS [25].

Por otro lado, se ha reportado que medicamentos como el resveratrol pueden presentar episodios de diarrea ligera y leve, náuseas, hipersensibilidad y prurito anal cuando se consume en altas dosis (2-5 g por día) [27].

CeO₂NPs como agentes antioxidantes

Las CeO₂NPs han demostrado poseer una notable capacidad antioxidante, especialmente por su habilidad para eliminar ROS y reducir el estrés oxidativo en diversos modelos celulares [28]. Esta capacidad se atribuye a la coexistencia de los estados de oxidación Ce³⁺/Ce⁴⁺, así como a la presencia de vacantes de oxígeno en su estructura, las cuales facilitan procesos redox reversibles en la superficie de las nanopartículas.

Comúnmente las vacantes de oxígeno están asociadas a los defectos extrínsecos por impurezas e intrínsecos por la agitación y exposición a atmósferas reductoras. La estructura cristalina de la nanocería es del tipo fluorita cúbica centrada en las caras, en la que los cationes Ce⁴⁺ están coordinados octaédricamente por aniones de oxígeno, mientras que cada anión de oxígeno se encuentra rodeado por cuatro cationes de cerio, formando un tetraedro [29]. Los parámetros fisicoquímicos de las CeO₂NPs como el tamaño, la carga superficial, la morfología (forma) y el método de síntesis pueden influir en la actividad antioxidante en modelos celulares (tabla 1).

Un tamaño reducido de las CeO₂NPs se asocia con una mayor capacidad antioxidante debido a una mayor relación superficie/volumen, es decir, más superficie disponible para la formación de vacantes de oxígeno, las cuales se forman a partir de la reducción Ce⁴⁺/Ce³⁺, en la parte externa de la nanopartícula con el fin de estabilizar su estructura cristalina (figura 1) [11].

Tabla 1. Parámetros fisicoquímicos y capacidad antioxidante de CeO₂NPs en modelos celulares

Parámetro fisicoquímico de CeO ₂ NPs	Características clave	Mecanismo e impacto en la capacidad antioxidante en modelos celulares
Tamaño	Reducido (escala nanométrica)	<i>Mayor relación superficie/volumen</i> , lo que se traduce en una mayor capacidad antioxidante [11].
Carga superficial	Reducción Ce ⁴⁺ a Ce ³⁺	<i>Incremento de iones Ce³⁺</i> , lo que se traduce en más vacantes de oxígeno y mayor capacidad antioxidante [30].
Morfología	Nanoesferas y nanobastones	<i>Tasa de internalización más rápida por caveola</i> , lo que permite exhibir una actividad antioxidante intracelular.
	Nanocables	<i>Tasa de internalización lenta</i> , en la cual la mayoría permanecen en el espacio extracelular y presentan actividad antioxidante extracelular [30], [31].
Método de síntesis	Procesos de exposición directa a alta temperatura	<i>CeO₂NPs prooxidativas</i> [32].
	Procesos a baja temperatura o a temperatura ambiente	<i>CeO₂NPs antioxidantes</i> [32].

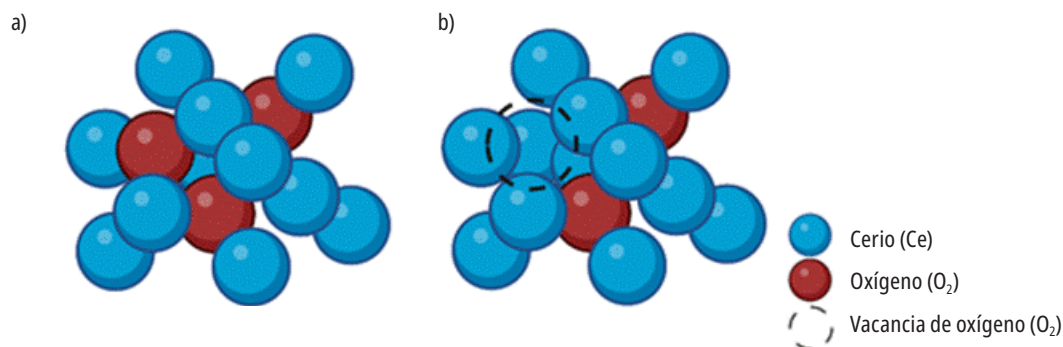


Figura 1. Formación de vacantes de oxígeno en la superficie de las CeO₂NPs

Nota: a) representa la estructura intacta de las CeO₂NPs formada en su mayoría por iones Ce⁴⁺ y b) representa la vacancia de oxígeno individual formada por el reemplazo de algunos iones Ce⁴⁺ por iones Ce³⁺. Se observa la ausencia de un átomo de oxígeno en el lado izquierdo (superior).

Fuente: tomado y adaptado de [11] y [30].

De acuerdo con lo anterior, la actividad antioxidante atribuida a las CeO₂NPs se debe a la coexistencia de iones Ce³⁺/Ce⁴⁺ que se produce en sus superficies y da lugar a un mecanismo autorregenerativo (figura 2). Naturalmente, esta acción existe en un ciclo continuo, que depende de distintos factores como las especies iónicas expuestas

y circundantes a las CeO₂NPs, la hidratación y la presión parcial de oxígeno. Esta capacidad de estado redox reversible entre Ce³⁺/Ce⁴⁺ permite a las CeO₂NPs imitar la actividad de enzimas antioxidantes. Cuando predomina el Ce³⁺, presentan actividad mimética de SOD, que elimina radicales superóxidos y genera H₂O₂. Cuando predomina el

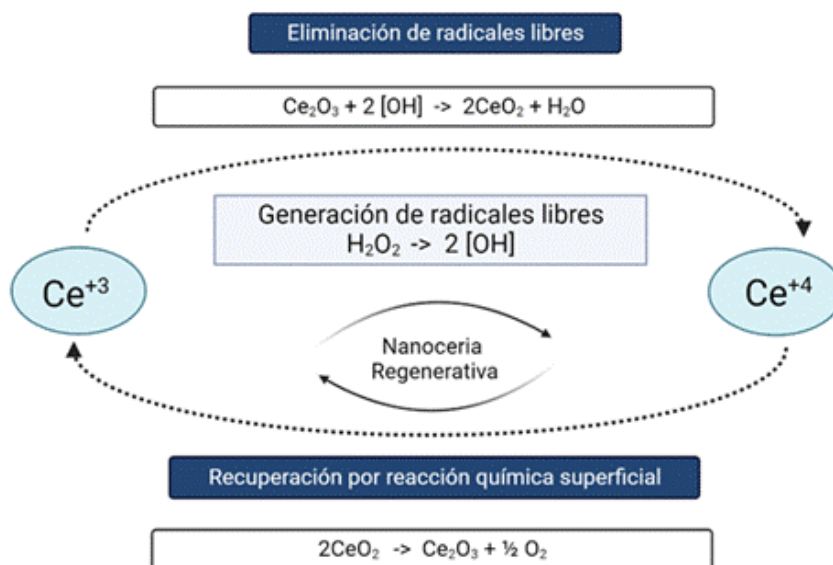


Figura 2. Posible mecanismo autorregenerativo atribuido a la actividad antioxidante de las CeO₂NPs

Nota: cuando las CeO₂NPs se exponen a un radical hidroxilo, el Ce³⁺ se oxida a Ce⁴⁺, elimina el radical y se produce agua. Es probable que este estado acuoso favorezca la regeneración al estado de origen de las CeO₂NPs, por el cual se reduce el ion Ce⁴⁺ a Ce³⁺ y se libera oxígeno.

Fuente: tomado y adaptado de [11], [33] y [34], utilizando el programa Biorender.

Ce^{4+} , tienen actividad mimética de catalasa o peroxidasa, y descomponen H_2O_2 en agua y oxígeno [10], [11].

Método de síntesis de las CeO_2 NPs

Las propiedades fisicoquímicas de las CeO_2 NPs están fuertemente influenciadas por el método de síntesis que se emplea para obtenerlas, entre estas, el área superficial, la cual se ha evidenciado como un factor importante para favorecer la capacidad antioxidante de las nanopartículas [11]. Las CeO_2 NPs pueden ser sintetizadas por dos rutas distintas clasificadas como *top-down* (descendente) y *bottom-up* (ascendente). La primera se basa en la fragmentación física de los materiales a escala nanométrica a través de propiedades mecánicas, mediante técnicas como molienda de bolas, plasma de arco, evaporación térmica y pulverización catódica [35].

Por su parte, la ruta *bottom-up* construye nanoestructuras a partir de átomos y moléculas por medio de técnicas como deposición química de vapor, procesos sol-gel y pirólisis [36]. Los métodos físicos ofrecen ventajas como menor contaminación y la uniformidad de distribución de tamaño de las NPs, mientras que los métodos químicos, los más utilizados, permiten controlar la morfología y

funcionalidad superficial mediante el uso de agentes surfactantes que estabilizan y protegen de la sedimentación, aglomeración o la pérdida de sus propiedades superficiales [37]; no obstante, los métodos físicos y químicos en general, son costosos, requieren el uso de productos químicos nocivos, presiones y temperaturas elevadas, como se puede apreciar en la figura 3a [38].

Como una alternativa, se ha desarrollado un nuevo enfoque para la obtención de nanopartículas, el método de síntesis verde que, a diferencia de los métodos anteriormente mencionados, evita en gran parte el uso y la producción de reactivos tóxicos o contaminantes, se trabaja con bajas presiones, posee un menor gasto energético y puede realizarse a bajas temperaturas [38]. Por lo tanto, se opta por este método de síntesis, debido a que se reporta que nanocería sintetizada a baja temperatura o a temperatura ambiente, resulta con mayor frecuencia en una respuesta antioxidante a escala celular (tabla 1). Esto puede explicarse teniendo en cuenta que la síntesis a temperatura ambiente suele crear CeO_2 NPs con un tamaño relativamente uniforme, morfología esférica y con una estructura que retiene más defectos superficiales, es decir, mayor número de iones Ce^{3+} y probablemente mayores vacantes de oxígeno [39].

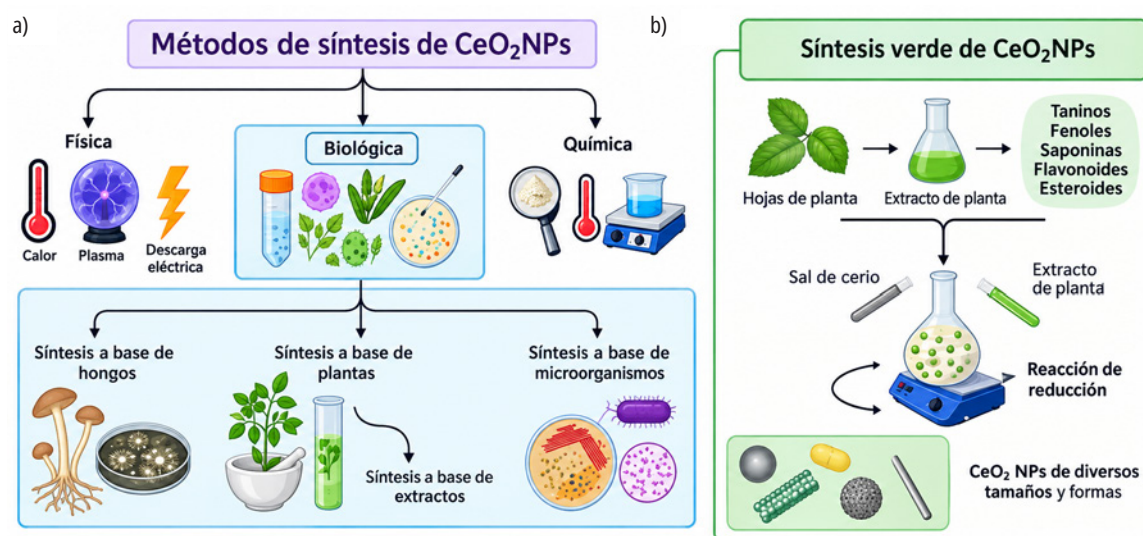


Figura 3. Métodos de síntesis física, química y biológica de CeO_2 NPs

Nota: a) métodos de síntesis químicos y físicos. Tomado y adaptado de [38]; b) descripción del método de síntesis verde de CeO_2 NPs. Tomado y adaptado de [38] utilizando el programa Biorender.

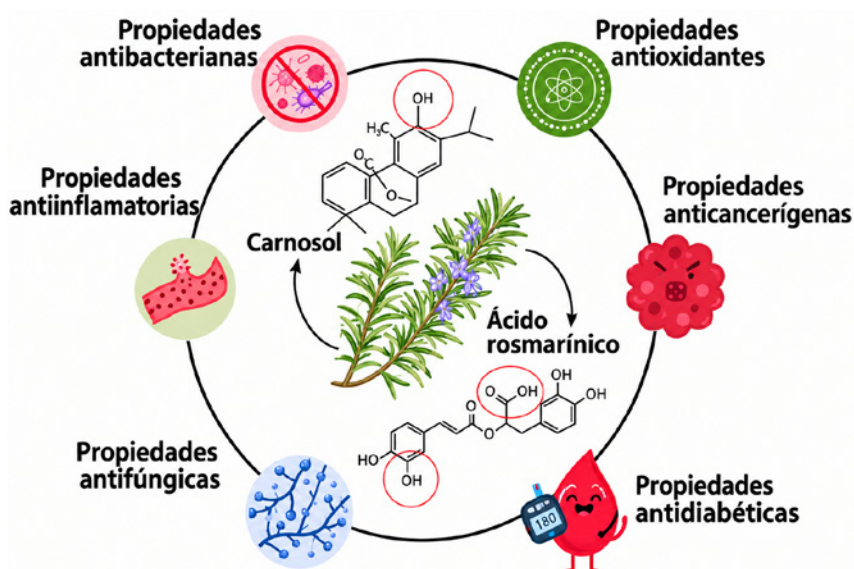


Figura 4. Principales propiedades de *Salvia rosmarinus* S.

Nota: propiedades antioxidantes, anticancerígenas, antidiabéticas, antifúngicas, antiinflamatorias y antibacterianas, atribuidas a los compuestos polifenólicos carnosol y ácido rosmarínico.

Fuente: elaboración propia a partir de [13], [43], [44], [46], [47] y [48].

El método verde puede incorporar, además, el uso de materiales biológicos, por ejemplo, microorganismos, plantas y hongos (figura 3b). En el caso de la síntesis con extractos vegetales, el material fresco se utiliza para la reducción de sales de cerio. Tras su estabilización en un proceso de óxido-reducción, los grupos funcionales presentes en el extracto vegetal encapsulan y aportan características propias a las CeO_2NPs . Por ejemplo, en CeO_2NPs sintetizadas con extracto de *Petroselinum crispum*, los productos de la oxidación de los compuestos fenólicos de la planta se absorbieron en la superficie de las NPs, lo que condujo a su estabilización y previno la aglomeración o sedimentación en la suspensión [40].

Uso de extractos como potencializadores de actividad antioxidante

La relación superficial $\text{Ce}^{3+}/\text{Ce}^{4+}$ es un factor clave para la actividad antioxidante atribuida a las CeO_2NPs , por lo tanto, la manipulación de la superficie desempeña un papel importante en la

optimización de su función antioxidante. En este contexto, el uso de extractos de plantas como agentes reductores durante la síntesis de nanopartículas se considera una estrategia eficiente, ya que estos extractos son seguros y contienen muchas biomoléculas para tener el rol de agentes reductores [38], [41].

Entre los extractos más estudiados se encuentra el de la planta de romero (*Salvia rosmarinus* Spenn.),¹ que posee una variedad de propiedades medicinales atribuidas a la presencia de compuestos polifenólicos como el ácido carnósico, carnosol y ácido rosmarínico (figura 4). Entre las propiedades bioactivas del extracto de romero destacan las antiinflamatorias, como se ha demostrado en estudios *in vivo*, en los cuales el ácido carnósico y el

1 *Salvia rosmarinus* S., conocida popularmente como romero, es una planta aromática con hojas aciculares perteneciente a la familia Lamiaceae. El género *Rosmarinus* se fusionó con el género *Salvia* en un análisis filogenético reciente. Esto significa que *Rosmarinus officinalis* ya no es el nombre correcto de la especie estudiada. Esta especie necesitó un nuevo epíteto específico dentro de *Salvia*, por lo que ahora se la conoce con el nombre de *Salvia rosmarinus* S. [42].

carnosol redujeron significativamente la expresión de las citocinas proinflamatorias IL-1 β y TNF- α , además de inhibir por completo la expresión de la enzima COX-2 [43].

También se han reportado propiedades antibacterianas, atribuibles principalmente al ácido carnósico, el cual interactúa con la membrana celular de las bacterias, lo que provoca alteraciones en el transporte de nutrientes, en la integridad del material genético, así como en la transferencia de electrones y la producción de ácidos grasos [44]. En cuanto a su actividad antifúngica, para *Candida albicans* se ha determinado una concentración mínima microbicida de 3,75 mg/mL y de 1,88 mg/mL correspondiente a una cepa de referencia y una cepa clínica, respectivamente [45].

Por último, su efecto antidiabético ha sido evidenciado en modelos murinos con diabetes inducida por estreptozotocina, en la que una dosis de

200 mg/kg al día de extracto de romero mostró una respuesta hipoglucemiante eficaz, la cual pudo ser atribuida a la acción combinada del ácido rosmarínico, carnósico y carnosol, compuestos que también poseen reconocida actividad antioxidante [46], [47].

Citotoxicidad de CeO₂NPs

A pesar de su reconocida capacidad antioxidante, las CeO₂NPs también pueden inducir efectos citotóxicos en modelos celulares, dependiendo de sus características fisicoquímicas y del entorno biológico en el que interactúan [30], [49]. En la figura 5 se resumen algunos de los principales mecanismos de citotoxicidad propuestos para las CeO₂NPs. En el primer mecanismo se considera la unión a la membrana celular dependiente de la carga superficial (figura 5a), en la cual las CeO₂NPs con carga neutra (0) pueden ingresar a la célula sin inducir

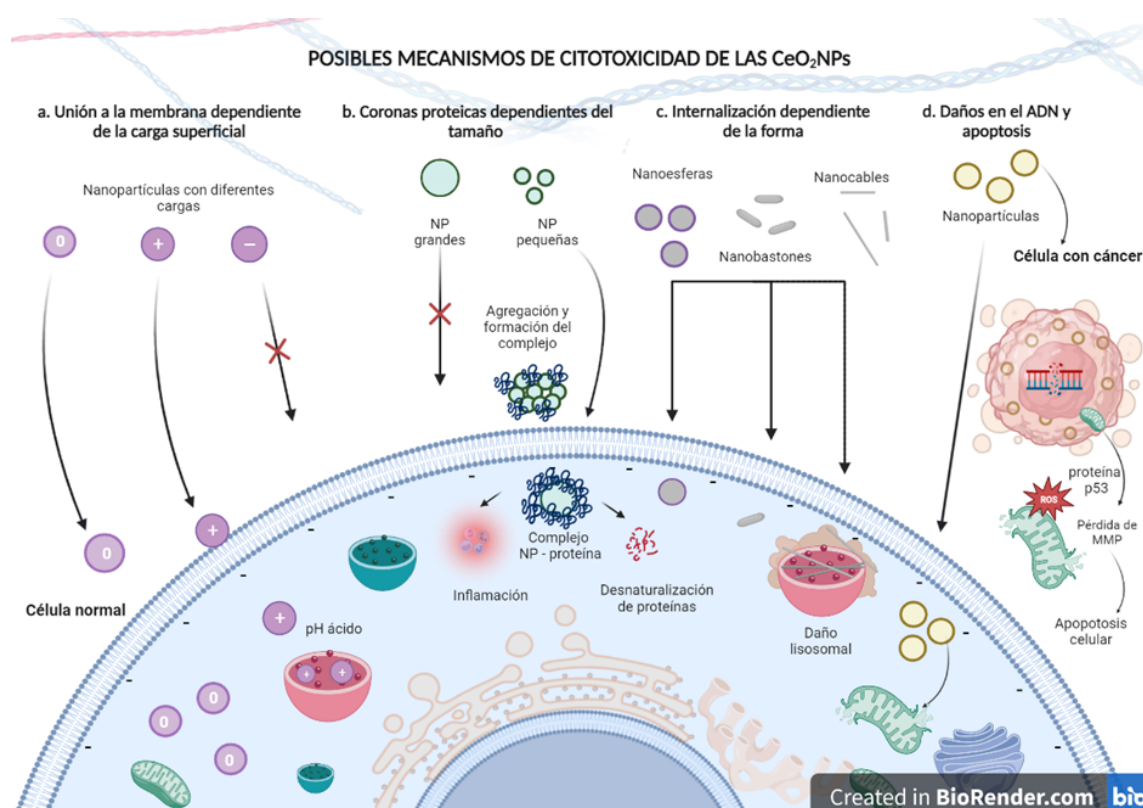


Figura 5. Posibles mecanismos de citotoxicidad de las CeO₂NPs

Nota: a) unión a la membrana celular dependiente de la carga superficial, b) coronas proteicas dependientes del tamaño, c) internalización dependiente de la forma, d) daños en el ADN y apoptosis.

Fuente: elaboración propia a partir de [31], [50], [51], [52], [53] y [54].

toxicidad significativa. En contraste, las nanopartículas con carga positiva (+) tienden a acumularse en los lisosomas, y su comportamiento oxidante puede generar daño intracelular.

Otro mecanismo que se puede presentar es la formación de coronas proteicas dependiente del tamaño, debido a que las nanopartículas de menor tamaño presentan mayor tendencia a formar complejos nanopartícula-proteína (NP-P), lo que facilita su entrada a la célula. Estos complejos pueden inducir desnaturalización proteica, estrés celular e inflamación crónica (figura 5b).

La morfología también influye en la tasa de internalización. Nanoesferas y nanobastones son incorporados más rápidamente que los nanocables, los cuales tienden a formar agregados intracelulares que permanecen atrapados en los lisosomas, lo que genera disfunción y daño celular (figura 5c). Un último posible mecanismo por considerar es el daño en el ADN y apoptosis (figura 5d).

Unión a la membrana dependiente de la carga superficial de la nanopartícula

La captación de nanopartículas por las células se produce en dos fases: primero, la unión a la membrana, y luego, la internalización. En la primera etapa la carga superficial tanto de la membrana celular como de las NPs desempeña un papel importante. Dado que la superficie de la membrana celular tiene una carga negativa, las nanopartículas con una carga positiva interactúan fuertemente con ella mediante fuerzas electrostáticas atractivas, es decir, a mayor carga superficial positiva de las CeO₂NPs, más fuerte es la unión a través de la interacción electrostática con la membrana de la célula (figura 5a); no obstante, se ha observado que las CeO₂NPs con carga negativa pueden localizarse en lugares catiónicos específicos de la superficie celular [55].

Coronas proteicas dependientes del tamaño de nanopartícula

La citotoxicidad dependiente de la internalización de las CeO₂NPs se encuentra sujeta a distintas propiedades fisicoquímicas, entre las que se destacan el tamaño y la morfología [30], [56]. Diversos estudios han reportado que las CeO₂NPs más pequeñas exhiben mayor toxicidad [30]. Por ejemplo, CeO₂NPs de 8 nm causaron disfunción mitocondrial e inducción de apoptosis en comparación con las CeO₂NPs de 58 nm en los que estos efectos no fueron significativos [57]. Esto puede explicarse por el hecho de que la absorción celular se ve facilitada y las nanopartículas poseen una mayor superficie por unidad de masa, por lo que son potencialmente más activas [58].

Además, tras el proceso de internalización, las nanopartículas son capaces de ejercer un efecto citotóxico debido a la formación del complejo nanopartícula-proteína (N-P) conocido como corona. La capacidad de formación de este complejo depende principalmente del tamaño de las nanopartículas, y tiene una rápida formación de N-P en las nanopartículas de menor tamaño en comparación con las partículas de mayor tamaño, como se aprecia en la figura 5b [50], [52].

Las coronas proteicas se forman cuando las biomoléculas que se encuentran dentro del entorno celular compiten instantáneamente por absorberse en la superficie de las CeO₂NPs; estas coronas inducen funciones biológicas anormales debido a cambios estructurales en las proteínas como la expansión, la fibrilación, el entrecruzamiento de tioles, la pérdida de actividad enzimática e incluso la desnaturalización de estas [50].

Por otro lado, las coronas influyen en la captación celular de la nanopartícula y son capaces de inhibirla o facilitarla y, a su vez, pueden causar cambios citotóxicos que desencadenan respuesta inmune y la liberación excesiva de citoquinas

inflamatorias [52]. Además, se plantea que el uso de nanopartículas en concentraciones elevadas a menudo da como resultado la agregación de partículas y la consiguiente formación de macroestructuras que el sistema inmunitario puede detectar como elementos extraños, en contraste con nanoestructuras de alrededor de 10 nm cuya acción normalmente es eludida [51].

Internalización dependiente de la forma de la nanopartícula

La morfología de las CeO₂NPs también puede ser un factor determinante que afecta a la citotoxicidad, ya que influye en el mecanismo de ingestión celular [30]. Por ejemplo, las CeO₂NPs con forma de cable, debido a su dimensión axial excesivamente larga (superior a 500 nm) y orientación perpendicular a la membrana plasmática, dificulta su ingreso al interior celular. Esta geometría requiere un mayor gasto energético y tiempo para ser internalizada eficientemente. En ciertos casos, los nanocables pueden atravesar directamente la bicapa lipídica y provocar un desequilibrio de la concentración iónica de la célula, sin causar una muerte celular sustancial. Por esta razón, la mayoría se encuentran en los lisosomas y en el citosol; no obstante, los nanocables agrupados pueden superar el tamaño de los lisosomas y acumularse en el citosol o en compartimentos lisosomales, lo que genera daños estructurales en dichos organelos y favorece la aparición de efectos citotóxicos (figura 5c) [59].

Además, se ha reportado que ciertas morfologías como las nanovarillas inducen una mayor pérdida de integridad de membrana celular, en comparación con estructuras octaédricas; sin embargo, para ambas geometrías no se encontró una

producción significativa de ROS, lo que sugiere que el mecanismo de toxicidad puede ser independiente [49].

Daños en el ADN y apoptosis

Mittal y Pandey (2014) mencionan a la apoptosis como una consecuencia de la citotoxicidad de las CeO₂NPs inducida por el aumento de ROS. La nanocería acumulada en el citoplasma y el estrés oxidativo producto de dicha acumulación causó daños en el ADN y como resultado aumentó la muerte celular dependiente de caspasa en las mitocondrias durante la fase subG1. Además, el exceso de producción de ROS condujo a la permeabilidad de la membrana mitocondrial y la pérdida de potencial de membrana mitocondrial, evento propio de la apoptosis temprana. Así mismo, se reportó una pérdida de potencial de membrana dependiente de la dosis en células colorrectales después de ser expuestas a las CeO₂NPs. Esta pérdida condujo a la apoptosis dependiente de caspasa [60].

Adicionalmente, se ha informado actividad antiproliferativa de células cancerosas de colon humano (Caco-2) tratadas con CeO₂NPs a base de fluorouracilo y goma coincubadas, en el cual evidenciaron expresiones génicas aumentadas en p53 y caspasas y BAX (figura 5d) [54].

Citotoxicidad dirigida de CeO₂NPs

Varios estudios *in vitro* desarrollados en línea celulares tumorales sugieren una citotoxicidad selectiva de las CeO₂NPs sobre células cancerígenas, particularmente con CeO₂NPs sintetizadas a partir de extractos vegetales (tabla 2).

Tabla 2. Principales hallazgos sobre la citotoxicidad dirigida de CeO₂NPs sobre modelos celulares tumorales y sanos

Característica de CeO ₂ NPs	Extracto utilizado en la síntesis	Tipo de célula	Concentración	Efecto diferencial
CeO ₂ NPs, tamaño de 202,35 nm, esféricas	<i>Salvia rosmarinus</i> S. (hojas) y recubrimiento de quitosano	Cáncer (gástrico AGS, pulmón A549 y de próstata PC3)	200 µg/ml	<i>Alta toxicidad:</i> Porcentaje de inhibición de hasta el 80 % IC ₅₀ 156,02, 169,1 y 155,8 µg/ml, respectivamente [61]
		Normal (fibroblastos de piel HFF)	200 µg/ml	<i>Alta viabilidad:</i> porcentaje de viabilidad de hasta del 99,82 %, IC ₅₀ 307,5 µg/ml [61]
CeO ₂ NPs, tamaño de 10-70 nm, esféricas	<i>Origanum majorana</i> (hojas)	Cáncer (mama MDA-MB231)	125 µg/mL	<i>Alta toxicidad:</i> porcentaje de inhibición de hasta del 50,56 %, IC ₅₀ 125, 60 y 50 µg/ml después de 24, 48 y 72 horas [62]
		Normal (células endoteliales de la vena umbilical humana HUVEC)	1000 µg/mL	<i>Alta viabilidad:</i> porcentaje de inhibición de hasta el 89,5 % [62]
CeO ₂ NPs, de tamaño 13,6 nm, esféricas	<i>Heritiera fomes</i>	Cáncer (mama MDA-MB-231); (cuello uterino HeLa); (colon HCT-116).	1 y 10 ug/mL	<i>Alta toxicidad con porcentajes de disminución:</i> MDA-MB-231 66 % al 42 %, HeLa 72 % al 45 %, HCT-116 81 % al 45 % [63]
		Normal (células mononucleares de sangre humana)	1 y 10 ug/mL	<i>Alta viabilidad:</i> porcentaje de viabilidad del 99 % al 90 % [63]
CeO ₂ NPs, de tamaño 12 nm, esféricas	Sin extracto	Cáncer (mama MDA-MB-231); (cuello uterino HeLa); (colon HCT-116)	1 y 10 ug/mL	<i>Alta toxicidad con porcentajes de disminución de:</i> MDA-MB-231, 55 % al 38 %, HeLa 77 % al 42 %, HCT-116 86 % al 43 % [63]
		Normal (células mononucleares de sangre humana)	1 y 10 ug/mL	<i>Alta viabilidad:</i> porcentaje de viabilidad del 85 % al 65 % [63]

Discusión

La evidencia analizada demuestra que las CeO₂NPs presentan un comportamiento dual y actúan como antioxidantes o agentes citotóxicos dependiendo de sus propiedades fisicoquímicas y del contexto celular [10]. Los estudios revisados sugieren que factores como el tamaño de partícula, la morfología, la carga superficial, la relación Ce³⁺/Ce⁴⁺ y el método de síntesis influyen de manera determinante en la respuesta observada [30], [38].

Un hallazgo consistente entre los estudios revisados es la asociación entre la síntesis verde y una mayor biocompatibilidad celular [38]. En este sentido, el recubrimiento de las CeO₂NPs con polímeros biocompatibles/orgánicos puede incrementar la carga superficial de la nanopartícula y otorgarle

características adicionales como mayor estabilidad, mejor entrega dirigida, liberación controlada, reducción de la toxicidad de las CeO₂NPs, propiedades fisicoquímicas únicas, e incluso poseer ventajas sobre las NPs sintetizadas por métodos fisicoquímicos [64], [65].

Cuando se refiere a la síntesis verde no necesariamente implica la incorporación de materiales biológicos, sino que se reconoce todo un contexto que lo hace ser un proceso amigable con el medio ambiente; sin embargo, añadir compuestos bioactivos presentes, por ejemplo, en extractos vegetales parece favorecer la estabilización superficial de las nanopartículas y contribuir a una mayor capacidad antioxidante en modelos celulares sometidos a estrés oxidativo. En particular, el compuesto carnosol, presente en el extracto de la planta *Salvia*

rosmarinus S., se le confieren propiedades anticancerígenas debido a su actividad antioxidante, el cual es capaz de modular la apoptosis del ciclo celular de varias líneas de células tumorales diferentes [13]. Por lo tanto, es probable que *S. rosmarinus* actúe como un potencializador de la capacidad antioxidante de las CeO₂NPs.

No obstante, la incorporación de extractos no garantiza la presencia de todos sus compuestos bioactivos en las nanopartículas, debido al simple hecho de ser sometido a un proceso de síntesis. Por ejemplo, en un estudio se demostró que algunos grupos funcionales propios del romero (O-H) y (C-H) se conservaron después de la síntesis de CeO₂NPs por método verde [66]; sin embargo, se ha demostrado que para nanopartículas de plata y paladio con carbono sintetizadas utilizando extracto de café, los compuestos orgánicos del extracto se absorben en la superficie de la nanopartícula, lo que favorece la formación de coronas alrededor de ellas, las cuales bloquean los sitios reactivos y afectan su efectividad como catalítico [67], resultados similares se reportaron para nanopartículas de oro [68].

Por otra parte, la evidencia muestra que las CeO₂NPs también pueden inducir efectos citotóxicos en determinadas condiciones experimentales. Esta respuesta parece estar relacionada con mecanismos como la generación de ROS, la alteración de la función mitocondrial, la formación de coronas proteicas y la inducción de apoptosis; sin embargo, la magnitud de estos efectos varía considerablemente entre estudios debido a diferencias en el método de síntesis, tamaño de partícula, concentración utilizada y tipo celular evaluado. Por ejemplo, en estudios *in vitro* realizados sobre línea celulares cancerosas y no cancerosas, se ha observado que las CeO₂NPs pueden acumularse en el citoplasma, lo que genera estrés oxidativo y alteraciones en el ADN. Esto puede desencadenar pérdida del potencial de membrana mitocondrial, permeabilización mitocondrial y expresión de la proteína p53, eventos que culminan en apoptosis [53], [54].

Entre los mecanismos de citotoxicidad propuestos, se incluyen la formación de coronas proteicas que generan inflamación crónica, producción de ROS, daño a organelos celulares como lisosomas y mitocondrias, así como la alteración de la integridad del ADN, lo que puede incidir en muerte celular por apoptosis o necrosis [50]. Este comportamiento se puede explicar teniendo en cuenta que cuando las partículas se reducen a un nivel nanométrico, aumentan su superficie específica, lo cual incrementa su reactividad química y biológica. Esta mayor área superficial favorece la adhesión de biomoléculas, lo cual facilita su internalización y potencial toxicidad [56].

Se ha reportado que CeO₂NPs pequeñas que presentan mayor relación superficial (15 nm) y forma esférica pueden presentar citotoxicidad sobre células epiteliales del pigmento retinal, parcialmente influenciado por la producción de ROS y disfunción mitocondrial [69], estos resultados concuerdan con lo encontrado para CeO₂NPs de 8 a 20 nm cúbicas [53].

Estudios recientes indican que las CeO₂NPs muestran baja citotoxicidad en condiciones *in vitro* dependiendo del tamaño y la concentración; por ejemplo, evaluaciones comparativas de tamaños nanométricos reportaron baja toxicidad en células eucariotas y efectos dependientes del tamaño en eritrocitos [70]. Si bien estos estudios sugieren la seguridad a las concentraciones probadas, los patrones de absorción dependientes del tamaño indican que la seguridad de la concentración puede variar según las características de las nanopartículas.

Un aspecto particularmente relevante es la posible citotoxicidad selectiva observada en líneas celulares tumorales. Diversos estudios *in vitro* muestran una mayor susceptibilidad de células malignas frente a células normales, lo que sugiere aplicaciones potenciales en terapia antitumoral. Respecto a los mecanismos responsables de esta selectividad se sugiere que los recubrimientos, como el quitosano, presentes en la superficie de las CeO₂NPs son capaces de aumentar su interacción

con las células cancerosas con carga negativa y, en consecuencia, incrementar la concentración de CeO₂NPs en el entorno intracelular. Este aumento general ocasiona una mayor producción intracelular de ROS, lo cual se constituye como uno de los principales mecanismos de inhibición de las células cancerosas [61].

Por otra parte, se reporta que las CeO₂NPs podrían también ejercer este efecto a través de mecanismos no redox o debido a una mayor acidificación del microambiente tumoral [62], [63]. Se resalta que los mecanismos responsables de esta selectividad aún no están completamente esclarecidos.

Las características fisicoquímicas y concentraciones bioseguras en el caso de CeO₂NPs (<100 nm) en modelos celulares *in vitro* aún son inciertas. Se ha reportado que, en concentraciones de 30, 50 y 100 µg/mL tanto en líneas celulares de fibroblastos humanos como en ratones, no se presentó citotoxicidad; además los estudios *in vivo* no mostraron síntomas físicos o de comportamiento anormales en ratones tras la administración de CeO₂NPs [71].

Debe resaltarse que gran parte de la evidencia disponible procede de estudios realizados en modelos celulares *in vitro*. Por tanto, la extrapolación de estos resultados a organismos complejos debe realizarse con precaución, ya que aspectos como biodistribución, metabolismo, toxicidad sistémica y respuesta inmunológica pueden modificar significativamente el comportamiento biológico observado en cultivos celulares.

Finalmente, persisten importantes vacíos de conocimiento relacionados con la estandarización de métodos de síntesis, la determinación de concentraciones bioseguras y la comprensión de los mecanismos que regulan la actividad antioxidante y citotóxica.

Conclusiones

La revisión presentada aporta evidencia relevante sobre la actividad antioxidante y citotóxica de las CeO₂NPs, obtenida principalmente a partir de estudios *in vitro* realizados en diversos modelos celulares. La actividad antioxidante conferida por la capacidad autorregenerativa atribuida a la

coexistencia de los estados de oxidación, y actividad citotóxica que depende de las características fisicoquímicas únicas para cada nanopartícula como tamaño, carga superficial, forma, conferidas por el método de síntesis y que pueden verse alteradas por el medio en el cual se encuentran inmersas, así como por la formación de coronas proteicas en su superficie.

Además, la evidencia disponible sugiere que el método de síntesis verde resulta en CeO₂NPs amigables con el medio ambiente y con mayor actividad antioxidante, el cual puede verse potencializado por extractos de plantas como *Salvia rosmarinus* S. De esta manera, se respalda la toma de decisiones en torno a su síntesis y aplicaciones, y sientan las bases para futuros estudios orientados a evaluar su comportamiento diferencial desde diversos modelos celulares hasta sistemas biológicos más complejos. Así mismo, se reconoce la necesidad de profundizar en otros modelos celulares, dado que la respuesta biológica puede variar y resultar en una posible citotoxicidad dirigida a células malignas.

Referencias

- [1] D. Rotariu, E. E. Babes, D. M. Tit et al., "Oxidative stress—complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders", *Biomed. Pharmacother.*, vol. 152, art. 113238, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113238>
- [2] T. Ebert, N. Tran, L. Schurgers et al., "Ageing – oxidative stress, PTMs and disease", *Mol. Aspects Med.*, vol. 86, art. 101099, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2022.101099>
- [3] C. T. Madreiter-Sokolowski, C. Thomas y M. Ristow, "Interrelation between ROS and Ca²⁺ in aging and age-related diseases", *Redox Biol.*, vol. 36, art. 101678, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101678>
- [4] D. Njus, P. M. Kelley, Y.-J. Tu et al., "Ascorbic acid: the chemistry underlying its antioxidant properties", *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 159, pp. 37-43, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.013>
- [5] S. Mohammadi, M. D. Moghadam, M. Nasiriasl et al., "Insights into the therapeutic and pharmacological properties of resveratrol as a nutraceutical antioxidant polyphenol in health promotion and disease prevention", *Curr. Rev. Clin. Exp. Pharmacol.*, vol. 19, n.º 4, pp. 327-354, 2024. <https://doi.org/10.2174/0127724328268507231218051058>

- [6] S. Y. Putri, D. Isadiartuti, I. Isnaeni et al., “The effectiveness of vitamin E soft capsules as an antioxidant”, *Berk. Ilm. Kim. Farm.*, vol. 11, n.º 1, pp. 5-11, 2024. <https://doi.org/10.20473/bikfar.v11i1.51902>
- [7] A. M. Rychter, S. Hryhorowicz, R. Słomski et al., “Antioxidant effects of vitamin E and risk of cardiovascular disease in women with obesity—a narrative review”, *Clin. Nutr.*, vol. 41, n.º 7, pp. 1557-1565, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.04.032>
- [8] S. J. Cha y K. Kim, “Effects of the edaravone, a drug approved for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis, on mitochondrial function and neuroprotection”, *Antioxidants*, vol. 11, n.º 2, p. 195, 2022. <https://doi.org/10.3390/antiox11020195>
- [9] A. S. Merzouk, B. Loukidi, R. Bettoui et al., “Effects of vitamin C and E against oxidative stress: is antioxidant supplementation efficient?”, *Curr. Nutraceuticals*, vol. 1, n.º 1, pp. 33-41, 2020. <https://doi.org/10.2174/2665978601666200220094112>
- [10] F. Charbgo, M. B. Ahmad y M. Darroudi, “Cerium oxide nanoparticles: green synthesis and biological applications”, *Int. J. Nanomedicine*, vol. 12, pp. 1401-1413, 2017. <https://doi.org/10.2147/IJN.S124855>
- [11] K. R. Singh, V. Nayak, T. Sarkar et al., “Cerium oxide nanoparticles: properties, biosynthesis and biomedical application”, *RSC Adv.*, vol. 10, n.º 45, pp. 27194-27214, 2020. <https://doi.org/10.1039/D0RA04736H>
- [12] X. Fu, P. Li, X. Chen et al., “Ceria nanoparticles: biomedical applications and toxicity”, *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, vol. 25, n.º 5, pp. 361-388, 2024. <https://doi.org/10.1631/jzus.B2300854>
- [13] H. K. Farshchi, M. Azizi, M. R. Jaafari et al., “Green synthesis of iron nanoparticles by rosemary extract and cytotoxicity effect evaluation on cancer cell lines”, *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 16, pp. 54-62, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2018.07.017>
- [14] R. Kumari, D. S. Dkhar, S. Mahapatra et al., “Nano-bioengineered sensing technologies for real-time monitoring of reactive oxygen species in vitro and in vivo models”, *Microchem. J.*, vol. 180, art. 107615, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.microc.2022.107615>
- [15] S. A. Sinenko, T. Y. Starkova, A. A. Kuzmin et al., “Physiological signaling functions of reactive oxygen species in stem cells: from flies to man”, *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 9, art. 714370, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.714370>
- [16] M. G. Lionetto, M. R. Guascito, M. E. Giordano et al., “Oxidative potential, cytotoxicity, and intracellular oxidative stress generating capacity of PM10: a case study in South of Italy”, *Atmosphere*, vol. 12, n.º 4, p. 464, 2021. <https://doi.org/10.3390/atmos12040464>
- [17] H. Harun, “Lipid peroxidation: aging kidney”, en *Accenting Lipid Peroxidation*, P. Atukeren, ed. IntechOpen, 2021. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95801>
- [18] K. Daenen, A. Andries, D. Mekahli et al., “Oxidative stress in chronic kidney disease”, *Pediatr. Nephrol.*, vol. 34, n.º 6, pp. 975-991, 2019. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4005-4>
- [19] B. G. Trist, D. J. Hare y K. L. Double, “Oxidative stress in the aging substantia nigra and the etiology of Parkinson’s disease”, *Aging Cell*, vol. 18, n.º 6, e13031, 2019. <https://doi.org/10.1111/accel.13031>
- [20] T. Cunha-Oliveira, L. Montezinho, C. Mendes et al., “Oxidative stress in amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiology and opportunities for pharmacological intervention”, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, vol. 2020, art. 5021694, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/5021694>
- [21] I. Attique, Z. Haider, M. Khan et al., “Reactive oxygen species: from tumorigenesis to therapeutic strategies in cancer”, *Cancer Med.*, vol. 14, n.º 10, e70947, 2025. <https://doi.org/10.1002/cam4.70947>
- [22] M. Kebede y S. Admassu, “Application of antioxidants in food processing industry: options to improve the extraction yields and market value of natural products”, *Adv. Food Technol. Nutr. Sci.*, vol. 5, n.º 2, pp. 38-49, 2019. <https://doi.org/10.17140/AFTNSOJ-5-155>
- [23] V. Rangaraj, K. Rambabu, F. Banat et al., “Natural antioxidants-based edible active food packaging: an overview of current advancements”, *Food Biosci.*, vol. 43, art. 101251, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2021.101251>
- [24] T. W. Sawyer, “N-acetylcysteine as a treatment for sulphur mustard poisoning”, *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 161, pp. 305-320, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.020>
- [25] R. Sotler, B. Poljšak, R. Dahmane et al., “Prooxidant activities of antioxidants and their impact on health”, *Acta Clin. Croat.*, vol. 58, n.º 4, pp. 726-736, 2019. <https://doi.org/10.20471/acc.2019.58.04.20>
- [26] A. D. Kaye, A. S. Thomassen, S. A. Mashaw et al., “Vitamin E (α-tocopherol): emerging clinical role and adverse risks of supplementation in adults”, *Cureus*, vol. 17, n.º 2, e78679, 2025. <https://doi.org/10.7759/cureus.78679>
- [27] A. Shaito, A. M. Posadino, N. Younes et al., “Potential adverse effects of resveratrol: a literature review”, *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, n.º 6, art. 2084, 2020. <https://doi.org/10.3390/ijms21062084>
- [28] M. Da Silva, G. N. De Moraes y K. R. De Souza, “Cerium oxide nanoparticles: chemical properties, biological effects and potential therapeutic opportunities

- (review)", *Biomed. Rep.*, vol. 20, n.º 3, p. 48, 2024. <https://doi.org/10.3892/br.2024.1736>
- [29] A. F. Cruz, *Síntesis y caracterización de óxidos nanoestructurados de cerio modificados con praseodimio para ser aplicados en pilas de combustible de óxido sólido*, tesis de maestría, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, 2017. Disponible en: <https://repositorio.uptc.edu.co/entities/publication/9a03a460-9d3c-406d-bf4e-4a69bf0b3856>
- [30] B.-H. Chen y B. S. Inbaraj, "Various physicochemical and surface properties controlling the bioactivity of cerium oxide nanoparticles", *Crit. Rev. Biotechnol.*, vol. 38, n.º 7, pp. 1003-1024, 2018. <https://doi.org/10.1080/07388551.2018.1426555>
- [31] C. Mahapatra, R. K. Singh, J.-H. Lee et al., "Nano-shape varied cerium oxide nanomaterials rescue human dental stem cells from oxidative insult through intracellular or extracellular actions", *Acta Biomater.*, vol. 50, pp. 142-153, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.12.014>
- [32] A. S. Karakoti, P. Munusamy, K. Hostetler et al., "Preparation and characterization challenges to understanding environmental and biological impacts of ceria nanoparticles", *Surf. Interface Anal.*, vol. 44, n.º 8, pp. 882-889, 2012. <https://doi.org/10.1002/sia.5006>
- [33] B. A. Rzigalinski, C. S. Carfagna y M. Ehrich, "Cerium oxide nanoparticles in neuroprotection and considerations for efficacy and safety", *Wiley Interdiscip. Rev. Nanomed. Nanobiotechnol.*, vol. 9, n.º 4, e1444, 2017. <https://doi.org/10.1002/wnan.1444>
- [34] H. C. Monroy-Ramirez, J. Salto-Sevilla, S. Arceo-Orozco et al., "Cerium oxide nanoparticles: a promising nanotherapy approach for chronic degenerative diseases", *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 20, n.º 1, p. 69, 2025. <https://doi.org/10.1186/s40712-025-00295-8>
- [35] S. Raj, R. Trivedi y V. Soni, "Biogenic synthesis of silver nanoparticles, characterization and their applications—a review", *Surfaces*, vol. 5, n.º 1, pp. 67-90, 2022. <https://doi.org/10.3390/surfaces5010003>
- [36] J. Singh, T. Dutta, K.-H. Kim et al., "'Green' synthesis of metals and their oxide nanoparticles: applications for environmental remediation", *J. Nanobiotechnol.*, vol. 16, n.º 1, art. 84, 2018. <https://doi.org/10.1186/s12951-018-0408-4>
- [37] S. Iravani, H. Korbekandi, S. V. Mirmohammadi et al., "Synthesis of silver nanoparticles: chemical, physical and biological methods", *Res. Pharm. Sci.*, vol. 9, n.º 6, pp. 385-406, 2014. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326978/>
- [38] M. Khan, Z.-R. Mashwani, M. Ikram et al., "Efficacy of green cerium oxide nanoparticles for potential therapeutic applications: circumstantial insight on mechanistic aspects", *Nanomaterials*, vol. 12, n.º 12, art. 2117, 2022. <https://doi.org/10.3390/nano12122117>
- [39] Y. S. Chaudhary, S. Panigrahi, S. Nayak et al., "Facile synthesis of ultra-small monodisperse ceria nanocrystals at room temperature and their catalytic activity under visible light", *J. Mater. Chem.*, vol. 20, n.º 12, pp. 2381-2385, 2010. <https://doi.org/10.1039/b922914k>
- [40] A. M. Korotkova, O. B. Polivanova, I. A. Gavrich et al., "'Green' synthesis of cerium oxide particles in water extracts *Petroselinum crispum*", *Curr. Nanomater.*, vol. 4, n.º 3, pp. 176-190, 2019. <https://doi.org/10.2174/2405461504666190911155421>
- [41] A. Butt, J. S. Ali, A. Sajjad et al., "Biogenic synthesis of cerium oxide nanoparticles using petals of *Cassia glauca* and evaluation of antimicrobial, enzyme inhibition, antioxidant, and nanozyme activities", *Biochem. Syst. Ecol.*, vol. 104, art. 104462, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.bse.2022.104462>
- [42] L. M. de Macedo, É. M. dos Santos, L. Militão et al., "Rosemary (*Rosmarinus officinalis* L., syn *Salvia rosmarinus* Spenn.) and its topical applications: a review", *Plants*, vol. 9, n.º 5, p. 651, 2020. <https://doi.org/10.3390/plants9050651>
- [43] E. Arranz, L. Jaime, M. R. García-Risco et al., "Anti-inflammatory activity of rosemary extracts obtained by supercritical carbon dioxide enriched in carnosic acid and carnosol", *Int. J. Food Sci. Technol.*, vol. 50, n.º 3, pp. 674-681, 2015. <https://doi.org/10.1111/ijfs.12656>
- [44] H. S. S. Gazwi, M. E. Mahmoud y M. M. Hamed, "Antimicrobial activity of rosemary leaf extracts and efficacy of ethanol extract against testicular damage caused by 50-Hz electromagnetic field in albino rats", *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, vol. 27, n.º 13, pp. 15798-15805, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08111-w>
- [45] T. M. F. Cintra, R. T. de Menezes, L. S. de Carvalho et al., "Rosemary extract: phytochemical composition and potential for eliminating polymicrobial biofilm of *Candida albicans* and multidrug-resistant bacteria", *BioTech*, vol. 14, n.º 3, p. 61, 2025. <https://doi.org/10.3390/biotech14030061>
- [46] T.-Q. Bao, Y. Li, C. Qu et al., "Antidiabetic effects and mechanisms of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) and its phenolic components", *Am. J. Chin. Med.*, vol. 48, n.º 6, pp. 1353-1368, 2020. <https://doi.org/10.1142/S0192415X20500664>
- [47] B. Rasoulilian, Z. Hajializadeh, S. Esmaeili-Mahani et al., "Neuroprotective and antinociceptive effects of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract in rats with painful diabetic neuropathy", *J. Physiol. Sci.*,

- vol. 69, n.º 1, pp. 57-64, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12576-018-0620-x>
- [48] E. S. Mengoni, G. Vichera, L. A. Rigano et al., "Suppression of COX-2, IL-1 β and TNF- α expression and leukocyte infiltration in inflamed skin by bioactive compounds from *Rosmarinus officinalis* L.", *Fitoterapia*, vol. 82, n.º 3, pp. 414-421, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2010.11.023>
- [49] V. Forest, L. Leclerc, J.-F. Hochepped et al., "Impact of cerium oxide nanoparticles shape on their in vitro cellular toxicity", *Toxicol. In Vitro*, vol. 38, pp. 136-141, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.09.022>
- [50] S. Chen, Y. Hou, G. Cheng et al., "Cerium oxide nanoparticles protect endothelial cells from apoptosis induced by oxidative stress", *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 154, n.º 1, pp. 156-166, 2013. <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9678-8>
- [51] C. Corbo, R. Molinaro, A. Parodi et al., "The impact of nanoparticle protein corona on cytotoxicity, immunotoxicity and target drug delivery", *Nanomedicine*, vol. 11, n.º 1, pp. 81-100, 2016. <https://doi.org/10.2217/nmm.15.188>
- [52] P. Jain, R. S. Pawar, R. S. Pandey et al., "In-vitro in-vivo correlation (IVIVC) in nanomedicine: is protein corona the missing link?", *Biotechnol. Adv.*, vol. 35, n.º 7, pp. 889-904, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2017.08.003>
- [53] S. Mittal y A. K. Pandey, "Cerium oxide nanoparticles induced toxicity in human lung cells: role of ROS mediated DNA damage and apoptosis", *Bio-Med Res. Int.*, vol. 2014, art. 891934, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/891934>
- [54] Z. Keramati, G. Motalleb, A. Rahdar et al., "Anticancer effect of fluorouracil and gum-based cerium oxide nanoparticles on human malignant colon carcinoma cell line (Caco2)", *Cell J.*, vol. 25, n.º 3, pp. 194-202, 2023. <https://doi.org/10.22074/cellj.2023.562683.1135>
- [55] Z. Yaghoobi, A. Rahdar, V. Sankar et al., "Exploring the cytotoxicity of CeO₂ nanoparticles: a compendious approach", *J. Nanoanal.*, vol. 7, n.º 2, pp. 83-95, 2020.
- [56] J. Cypriana, "Overview on toxicity of nanoparticles, it's mechanism, models used in toxicity studies and disposal methods—a review", *Biocatal. Agric. Biotechnol.*, vol. 36, art. 102117, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2021.102117>
- [57] S.-F. Thai, K. A. Wallace, C. P. Jones et al., "Differential genomic effects on signaling pathways by two different CeO₂ nanoparticles in HepG2 cells", *J. Nanosci. Nanotechnol.*, vol. 15, n.º 12, pp. 9925-9937, 2015. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.11631>
- [58] J. Gagnon y K. M. Fromm, "Toxicity and protective effects of cerium oxide nanoparticles (nanoceria) depending on their preparation method, particle size, cell type, and exposure route", *Eur. J. Inorg. Chem.*, vol. 2015, n.º 27, pp. 4510-4517, 2015. <https://doi.org/10.1002/ejic.201500643>
- [59] P. Ganguly, A. Breen y S. C. Pillai, "Toxicity of nanomaterials: exposure, pathways, assessment, and recent advances", *ACS Biomater. Sci. Eng.*, vol. 4, n.º 7, pp. 2237-2275, 2018. <https://doi.org/10.1021/acsbomaterials.8b00068>
- [60] A. Datta, S. Mishra, K. Manna et al., "Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells", *ACS Omega*, vol. 5, n.º 17, pp. 9714-9723, 2020. <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04006>
- [61] G. Kermani, E. Karimi y M. H. Tabrizi, "Hybrid nanoarchitectonics of chitosan-cerium oxide nanoparticles for anticancer potentials", *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.*, vol. 32, n.º 7, pp. 2591-2599, 2022. <https://doi.org/10.1007/s10904-022-02329-6>
- [62] S. Nezhad, A. Es-haghi y M. H. Tabrizi, "Green synthesis of cerium oxide nanoparticle using *Origanum majorana* L. leaf extract, its characterization and biological activities", *Appl. Organomet. Chem.*, vol. 34, n.º 2, e5314, 2020. <https://doi.org/10.1002/aoc.5314>
- [63] M. Dunna, S. Kailasa, L. Saida et al., "Cytotoxicity against human cancer cells and lymphocytes based on cerium oxide nanostructures", *Inorg. Chem. Commun.*, vol. 153, art. 110899, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.inoche.2023.110899>
- [64] G. Pal, P. Rai y A. Pandey, "Green synthesis of nanoparticles: a greener approach for a cleaner future", en *Green Synthesis, Characterization and Applications of Nanoparticles*, Elsevier, 2019, pp. 1-26. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102579-6.00001-0>
- [65] S. Ying, Z. Guan, P. C. Ofoegbu et al., "Green synthesis of nanoparticles: current developments and limitations", *Environ. Technol. Innov.*, vol. 26, art. 102336, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2022.102336>
- [66] J. Calvache, *Síntesis verde de nanopartículas de óxido de cerio para conformar compuestos polímero-nanopartículas y estudio de su funcionalidad antibacteriana para tratamiento de agua*, tesis de maestría inédita, Universidad del Cauca, 2023.
- [67] K. M. Metz, S. E. Sanders, J. P. Pender et al., "Green synthesis of metal nanoparticles via natural extracts: the biogenic nanoparticle corona and its effects on reactivity", *ACS Sustain. Chem. Eng.*, vol. 3, n.º 7, pp. 1610-1617, 2015. <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.5b00304>

- [68] Y. N. Bonggotgetsakul, R. W. Catrall y S. D. Kolev, “The effect of surface confined gold nanoparticles in blocking the extraction of nitrate by PVC-based polymer inclusion membranes containing Aliquat 336 as the carrier”, *Membranes*, vol. 8, n.º 1, p. 6, 2018. <https://doi.org/10.3390/membranes8010006>
- [69] Mittal Y. Ma, P. Li, L. Zhao et al., “Size-dependent cytotoxicity and reactive oxygen species of cerium oxide nanoparticles in human retinal pigment epithelial cells”, *Int. J. Nanomedicine*, vol. 16, pp. 5333-5341, 2021. <https://doi.org/10.2147/IJN.S305676>
- [70] S. Yefimova, V. Klochkov, N. Kavok et al., “Antimicrobial activity and cytotoxicity study of cerium oxide nanoparticles with two different sizes”, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.*, vol. 111, n.º 4, pp. 872-880, 2023. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.35197>
- [71] M. Zandi, M. Fazeli, R. Bigdeli et al., “Preparation of cerium oxide nanoparticles and their cytotoxicity evaluation in vitro and in vivo”, *Int. J. Med. Toxicol. Forensic Med.*, vol. 12, n.º 1, art. 35374, 2022. <https://doi.org/10.32598/ijmtfm.v12i1.35374>