

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

## Ecotoxicidad de nanopartículas metálicas y superparamagnéticas de óxido de hierro en dos especies

### Ecotoxicity of metallic and superparamagnetics iron oxide nanoparticles in two species

Yordanka Domínguez Linares, Odette Beiro Castro, Rafael Peláez Rodríguez, Alicia Díaz García, Esperanza Lóriga Loaces, Roxana Fraga Álvarez

Centro Nacional de Toxicología. La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** la nanotecnología y el empleo de materiales a nano escala son un área relativamente nueva de la ciencia y la tecnología con un gran crecimiento en el mercado global. Muchos de los productos no cuentan con estudios que garanticen su uso seguro, tanto para el hombre como para los ecosistemas. Los estudios ecotoxicológicos permiten evaluar los efectos de un determinado xenobiótico sobre especies representativas de los diferentes compartimentos ambientales.

**Objetivo:** evaluar los efectos tóxicos de nanopartículas de Ag, Au, Ag/Ag y superparamagnéticas de óxido de hierro, en dos especies bioindicadoras de los ecosistemas terrestre y acuático.

**Métodos:** como parte de los estudios de seguridad se realizaron ensayos de toxicidad aguda por contacto en lombriz de tierra de la especie *Eisenia andrei*, con una duración de 96 horas y estudios en anfibios de la especie *Osteopillus septentrionales* en diferentes etapas del desarrollo (embrionario y larval). Se evaluó la ocurrencia de mortalidad y de efectos tóxicos, en el caso del ensayo en lombriz de tierra; se determinó además la viabilidad celular.

**Resultados:** los efectos tóxicos más significativos en el caso de la lombriz de tierra fueron, la ocurrencia de alteraciones fisiológicas y conductuales al ser expuesta a NPs de Ag de 3 nm y superparamagnéticas de óxido de hierro, estas últimas provocaron citotoxicidad a la concentración 1,38 mg/mL. En el caso de los anfibios se evidenció toxicidad en NPs de Ag 3 nm y superparamagnéticas de óxido de hierro.

**Conclusiones:** todas las nanopartículas mostraron efectos tóxicos en las especies bioindicadoras evaluadas.

**Palabras clave:** ecotoxicidad; nanopartículas metálicas; nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro; *Eisenia andrei*; *Osteopillus septentrionales*.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Nanotechnology and the use of nanoscale materials are a relatively new area of science and technology with big growth in the global market. Many of these products don't have studies that guarantee their safe use, both for man and for ecosystems. Ecotoxicological studies allow the evaluation of the effects of a particular xenobiotic on representative species of the different environmental compartments.

**Objective:** To evaluate the toxic effects of nanoparticles of Ag, Au, Ag / Ag and super paramagnetic iron oxide in two bioindicators of terrestrial and aquatic ecosystems.

**Methods:** Acute contact toxicity tests were carried out on ground worm of the *Eisenia andrei* species, with a duration of 96 hours and studies on amphibians of the species *Osteopillus septentrionales* at different stages of development (embryonic and larval). The occurrence of mortality and toxic effects was evaluated in the case of earthworm test; cell viability was also determined.

**Results:** The most significant toxic effects in the case of earthworms were the occurrence of physiological and behavioral alterations when exposed to 3 nm Ag of superparamagnetic iron oxide nanoparticles, where the latter caused cytotoxicity at concentration of 1.38 mg / mL. In the case of amphibians, toxicity was evidenced in Ag 3 nm nanoparticles and superparamagnetic iron oxide.

**Conclusions:** All nanoparticles showed toxic effects in the evaluated bioindicator species.

**Key words:** Ecotoxicity; metallic nanoparticles; superparamagnetic iron oxide nanoparticles; *Eisenia andrei*; *Osteopillus septentrionales*.

---

## INTRODUCCIÓN

La nanotecnología y el empleo de materiales a nano escala son un área relativamente nueva de la ciencia y la tecnología con un acelerado crecimiento en el mercado global<sup>1</sup>. Existe una diversificación de productos y usos en diferentes áreas como: ópticos, textiles, médicos, cosméticos, alimentos, tratamiento de agua, catálisis, biosensores y en la remediación ambiental, todos con un enorme potencial para generar beneficios sociales, económicos y medioambientales. A pesar de esta variedad de productos nanotecnológicos hoy se discute con fuerza sobre los riesgos que estos presentan, tanto para la salud humana como para el medio ambiente.<sup>2</sup>

La nanotecnología es el control de la materia entre 1 y 100 nanómetros (millonésimas de milímetro) e implica la fabricación de estructuras tan pequeñas como moléculas, invisibles al ojo humano. El interés de lo nano está sobre todo en

que las propiedades de un material a esa escala difieren con respecto a sus similares en el orden macro.<sup>3</sup>

Las pequeñas dimensiones exhibidas en el nanomundo varían las propiedades físico-químicas de los materiales. La extensa área superficial por unidad de masa, permite que en la superficie existan abundantes sitios reactivos como consecuencia de la localización de gran cantidad de átomos en el exterior.<sup>4,5</sup> De esta manera se logra más efectividad y reactividad, que se traduce en incrementos de las posibilidades de internalización e interacción con los sistemas biológicos. Esto los convierte en un riesgo potencial para la salud humana y el medio ambiente.

Las nanopartículas (NPs) diseñadas pueden entrar al ambiente de forma accidental por derrames, durante su producción o transportación, por deposición final de los productos que los contienen, incluso algunas están diseñadas para ser aplicadas directamente a determinados compartimentos ambientales.<sup>6</sup> La presencia de estas o sus productos intermedios en el aire, el agua y el suelo conduce a una esperada interacción de estos con la biota presente en cada uno de ellos.

La estimación de riesgo de cada una de las etapas del ciclo de vida de las nanopartículas en el ambiente, es entonces, un imperativo para el establecimiento e implementación de políticas regulatorias efectivas y de protección.<sup>7</sup> El impacto ambiental de la nanotecnología es en gran medida desconocido. Se requiere de una investigación más sistemática y políticas regulatorias internacionales que marquen pautas en la realización de los estudios de seguridad a estos productos, para así apostar por el desarrollo sostenible de esta tecnología y evitar el rechazo público a la nanociencia.

Los estudios ecotoxicológicos permiten evaluar los efectos de un determinado xenobiótico sobre especies representativas de los diferentes compartimentos ambientales, siendo sus resultados útiles para la predicción del impacto ambiental y el riesgo en relación a los ecosistemas acuáticos y terrestre.<sup>8</sup>

Hasta el momento la evaluación ecotoxicológica de nanopartículas se realiza aplicando los protocolos establecidos para la evaluación de productos químicos, pero estas no contemplan características propias de los nanoproductos. Estos compuestos presentan conductas y destinos en el ambiente, diferentes a sus similares a escala macro. Existe un llamado de la comunidad científica internacional a la realización de estos estudios, en aras de acumular experiencia y establecer los requerimientos que deben ser contemplados en los estudios de seguridad realizados a nano productos.

El Centro Nacional de Toxicología (Cenatox) cuenta con la Subdirección de Evaluaciones Toxicológicas y Medio Ambiente, la cual tiene dentro de sus misiones la evaluación ecotoxicológica de productos liberados al medio ambiente, donde los de origen nanotecnológico comienzan a tomar un rol importante. El área de investigaciones ecotoxicológicas ha asumido el nuevo reto que impone la nanotecnología y ha realizado la evaluación de diferentes nanopartículas obtenidas en Cuba con diferentes fines.

El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos tóxicos de NPs de Ag, Au, Ag/Ag y superparamagnéticas de óxido de hierro, en dos especies bioindicadoras de los ecosistemas terrestre y acuático.

## MÉTODOS

Los ensayos se realizaron en la subdirección de evaluaciones toxicológicas y medio ambiente del Cenatox. Las NPs evaluadas se obtuvieron en diferentes laboratorios dedicados a la investigación y obtención de productos nanotecnológicos.

Se utilizaron NPs de Ag, Au y Ag/Au, propuestas para ser utilizadas en catálisis química; obtenidas en la Facultad de Química de la Universidad de La Habana, se emplea como agente reductor y estabilizante un compuesto nombrado CD. Se caracterizaron a través del espectro UV-Vis, del desplazamiento superficie de resonancia plasmónica y microscopía de fuerza atómica. Las NPs de Ag presentaron una talla de 3 nm, Au > 3 nm, Ag/Au 14 nm.

Las Nps superparamagnéticas de óxido de hierro se obtuvieron en el Centro de Estudios Avanzados de Cuba. El método empleado fue la descomposición térmica, se empleó citrato de sodio como agente reductor y estabilizante. Se caracterizaron a través del espectro UV-Vis, del desplazamiento superficie de resonancia plasmónica y microscopía de fuerza atómica. Se emplearon soluciones de estas NPs a concentraciones de 2,3 mg/mL y con una talla de 10 nm. Dichas partículas están destinadas para fines biomédicos, específicamente en imagenología.

En las investigaciones realizadas fueron empleados como biomodelos la lombriz de tierra y anfibios. La selección se realizó teniendo en cuenta los criterios establecidos por las agencias regulatorias para la realización de estos ensayos, que según el organismo correspondieron a:

Lombriz de tierra: *Eisenia andrei*, adultas con buen desarrollo del clitelo, con un peso comprendido entre 300 y 600 mg.

Anfibios: *Osteopillus septentrionales* en etapas tempranas del desarrollo.

Los biomodelos empleados presentaban un certificado de calidad emitido por el área de cría y mantenimiento de la subdirección de evaluaciones toxicológicas y medio ambiente.

Se realizaron evaluaciones toxicológicas a las NPs de Ag, Au, Ag/Au, y superparamagnéticas de óxido de hierro. Para la evaluación de los efectos tóxicos se realizaron estudios de toxicidad a corto plazo en dos especies (*Eisenia andrei* y *Osteopillus septentrionales*), representativa de los ambientes terrestre y acuáticos. Para la ejecución de los estudios se siguió lo estipulado en protocolos estándares establecidos para la estimación de los efectos tóxicos en cada especie.<sup>8</sup>

Las lombrices fueron expuestas a las NPs durante 96 horas, en este tiempo se realizaron observaciones diarias para detectar la ocurrencia de mortalidad a través de la estimulación mecánica y mediante examen visual constatar la existencia de alteraciones fisiológicas (daño en el clitelo, pérdida de fluido, abultamientos y constricciones, fragmentación y aspecto filiforme) y variaciones conductuales como alteraciones en el movimiento. En los organismos que fueron expuestos a las nanopartículas superparamagnéticas de óxido de hierro, se determinó el porcentaje de células viables.

El conteo de las células fue realizado en cámara de Neubauer, en tiempo cero (lo que permitió que cada organismo fuera su propio control) a las 48 horas y después

al final del ensayo (a las 96 horas), para la determinación se emplearon cinco organismos por grupo.

Los estudios en anfibios fueron realizados en estadios larvales para la estimación de la toxicidad de las NPs de Ag, Au y Ag/Au. En la evaluación de las NPs superparamagnéticas de hierro la exposición abarcó desde el estadio embrionario E-10, hasta el E-28 correspondiente a la etapa larval.

En cada grupo experimental fueron muestreados organismos, a los cuales se les realizó un análisis anatomopatológico macroscópico para la determinación de alteraciones en órganos internos.

Se muestran las características de cada uno de los estudios ([cuadro 1](#)), según las guías establecidas para la evaluación de productos químicos en las especies evaluadas.

**Cuadro 1.** Características de cada uno de los estudios

Especie	Guías	Tipo de ensayo	Talla NPs (nm)	Concentración (ppm)
<i>Eisenia andrei</i>	OECD 207	Contacto (exposición dérmica)	- Ag 3	0,0023
			- Ag > 3	0,0052
			Au > 3	0,0050
			Ag/Au 14	0,0141
			SPIONs 10	0,05 0,5
<i>Osteopillus septentrionales</i>	E 729,88 American Society Testing Materials	Contacto e ingestión	- Ag 3	0,0141
			- Ag > 3	0,0141
			Au > 3	0,0052
			Ag/Au 14	0,0050
			SPIONs 10	1 380 690 340

Los resultados obtenidos en los estudios fueron sometidos a procesamiento estadístico mediante el método Dunnett del paquete de análisis estadístico *Statgraphics Plus* para Windows versión 1,5.<sup>9</sup>

## RESULTADOS

### Ensayo de toxicidad en lombriz de tierra

NPs destinadas a catálisis química (Ag, Au, Ag/Au): Los grupos expuestos a las NPs Ag 3 nm, los porcentajes de mortalidad fueron de un 16,6 %. En el caso de las NPs

de Ag/Au la mortalidad ocurrió en 8,3 % de los organismos, similar a la exhibida en el grupo control. La exposición a NPs de Ag > de 3 nm no provocó mortalidad.

En cuanto a las alteraciones fisiológicas y conductuales comenzaron a aparecer durante las primeras 24 horas, asociadas con las muertes observadas a las 48 horas en algunos casos. Los mayores porcentajes de alteraciones fisiológicas y conductuales fueron observados en el grupo expuestos a NPs de Ag < 3 nm, donde el 30 % de los organismos presentaron algún tipo de daño, siendo más significativos las alteraciones en la conducta y la pérdida de fluido celómico y sangre, aspecto que se muestra en la [figura 1](#). En el resto de los grupos la frecuencia de efectos fue menor.



**Fig. 1.** Organismo expuesto a nanopartículas de Ag < 3 nm.

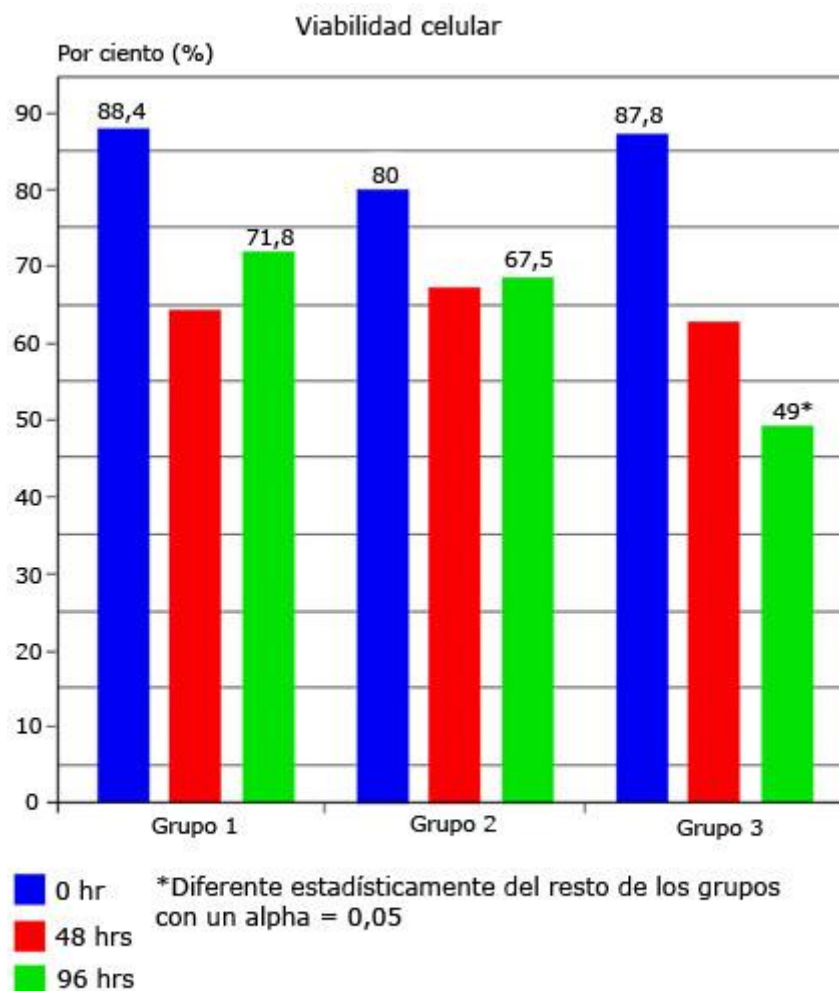
NPs destinadas a fines biomédicos (superparamagnéticas de óxido de hierro): El estudio de toxicidad por contacto tuvo una duración de 96 horas; no ocurrió mortalidad ( $p < 0,05$ ) en ninguno de los grupos expuestos, al ser comparados con el control, pero sí se observaron alteraciones fisiológicas y conductuales que presentaron una relación positiva concentración-efecto.

En el grupo expuesto a la concentración de 0,05 ppm, 84,6 % de los organismos presentaron alteraciones fisiológicas. Los expuestos a la máxima concentración de 0,5 ppm, 100 % de las lombrices presentaron manifestaciones de toxicidad. Las alteraciones presentadas no solo se incrementaron en frecuencia, sino también en intensidad, lo que estuvo en correspondencia con el incremento de las concentraciones.

Las alteraciones más frecuentes fueron pérdida de fluidos, aspecto filiforme, los daños en la región clitelar y alteraciones de la conducta.

La viabilidad celular determinada en los tiempos 0, 48 y 96 horas mostró una disminución del porcentaje de células viables con el incremento de las concentraciones y de los períodos de exposición.

La [figura 2](#) muestra los porcentajes de células viables en la determinación de este biomarcador.



**Fig. 2.** Determinación del porcentaje de células viables en la evaluación de superparamagnéticas de óxido de hierro en lombriz de tierra.

### Ensayo de toxicidad en anfibios

NPs destinadas a catálisis química (Ag, Au, Ag/Au): las muertes ocurrieron durante las primeras 24 horas, el mayor número de organismos muertos se observó en los grupos expuestos a NPs de Ag < 3 nm y Ag/Au NPs; en ambos casos se obtuvo un 33,3 % de mortalidad.

En los organismos muertos (a los que se les realizó análisis macroscópico) se visualizaron las siguientes alteraciones: edemas en diferentes zonas del cuerpo, intestino distendido, hemorragia abdominal, hemorragia en cola, hígado hemorrágico y vesícula altamente irrigada.

Superparamagnéticas de hierro: durante las primeras 24 horas ocurrió la embrioletalidad del 90 % de los expuestos a la concentración de 13 800 ppm; los tres organismos que sobrevivieron alcanzaron el E-28 con buena vitalidad, pero presentaron alteraciones en la pigmentación (despigmentación). El resto de los embriones alcanzaron la etapa E-28, sin presentar daños y alteraciones en su desarrollo, aspectos corroborados mediante el análisis anatomopatológico realizado.

## DISCUSIÓN

La identificación sistemática y valoración de los riesgos asociados a cualquier nueva tecnología son esenciales. Se debe entonces conocer el impacto que pueden provocar los diseños nanos, para que estos no se conviertan en artefactos tóxicos del laboratorio en el ambiente.<sup>10,11</sup>

Al evaluar el impacto de las NPs destinadas a la catálisis química (Ag, Au y Ag/Au) sobre la lombriz de tierra no se obtuvieron valores significativos de mortalidad durante las 96 horas de exposición, coincidiendo este resultado con lo referido por otros autores, que han reportado que algunos nanomateriales presentan de moderada a baja toxicidad aguda en organismos ambientales, posterior a períodos cortos de exposición.<sup>12</sup> A pesar de ser la mortalidad el punto final más importante a considerar en los estudios agudos, la ocurrencia de otras alteraciones fisiológicas o conductuales indican la posibilidad de que exposiciones prolongadas puedan generar efectos nocivos más significativos.<sup>13</sup>

Durante el estudio, los organismos expuestos a la NPs de Ag < 3 nm mostraron signos de toxicidad, que se corresponden con una primera respuesta de las lombrices a un medio adverso (alteraciones del movimiento y pérdida de fluido). Al evaluar las NPs superparamagnéticas de óxido de hierro estas no presentaron mortalidad significativa para las lombrices en las diferentes concentraciones, pero sí estuvieron presentes alteraciones fisiológicas y conductuales, que fueron más frecuentes y severas en los grupos expuestos a la máxima concentración. Las NPs superparamagnéticas de óxido de hierro provocaron alteraciones en el movimiento, actividad que conlleva a un gasto energético superior al normal y que es obtenido en ocasiones mediante la fragmentación. Al organismo deshacerse de parte de su cuerpo concentra la energía necesaria para sobrevivir.

La cuantificación de las células vivas y muertas permitió determinar el potencial citotóxico de estas NPs sobre la lombriz de tierra. Este biomarcador no mostró variaciones importantes en los organismos expuestos a la concentración de 0,05 ppm. Para las lombrices expuestas a 0,5 ppm ocurrió una disminución del porcentaje de células viables, cayendo aproximadamente hasta la mitad respecto al valor inicial. La viabilidad celular es un biomarcador ampliamente utilizado en estudios, tanto *in-vivo* como *in-vitro*.

Las especies acuáticas han sido más estudiadas que los organismos del suelo, existiendo más reportes de los efectos de las NPs sobre estos organismos. Los efectos tóxicos obtenidos en los estudios en larvas de anfibios ocurrieron en las expuestas a Np de Ag < 3 nm y Ag/Au. La disminución del tamaño conlleva a un mayor confinamiento de los átomos en la superficie, al ofrecerse mayores posibilidades de interacción con los organismos expuestos y una mayor capacidad de atravesar las barreras fisiológicas presentes en los organismos y las células. La literatura reporta una relación inversa entre el tamaño de las NPs y su toxicidad.<sup>14</sup> Para las NPs metálicas como las de Ag, ha sido reportada toxicidad en medio acuático, como consecuencia de un incremento en las concentraciones de sus iones en este medio.<sup>15,16</sup>

Las NPs de Au no mostraron efectos tóxicos significativos, resultados que son similares a los obtenidos por otros autores, que al exponer embriones del pez cebra



a partículas con características similares no provocó ni mortalidad ni alteraciones en el desarrollo.<sup>14</sup>

La etapa embrionaria exhibe sensibilidad diferente al evaluar la respuesta tóxica, con respecto a otras etapas del desarrollo. Los daños ocurridos en ella pueden provocar desviaciones en el adecuado desarrollo o la muerte embrionaria. La vulnerabilidad de los embriones a diferentes sustancias en ocasiones es baja, relacionada principalmente por las barreras fisiológicas que brindan protección al embrión. En el caso de las NPs sus pequeñas dimensiones posibilitan el paso a través de estas capas, lo que sumado a su reactividad hace que estas presenten alta probabilidad de provocar efectos sobre el embrión.

Durante la evaluación de NPs superparamagnéticas de óxido de hierro en larvas de anfibios, en la mayor concentración ocurrió durante las primeras 24 horas una embrioletalidad significativa, se denota una adecuada correlación concentración-efecto. Se pudo apreciar una pérdida de la integridad de las membranas que recubren el embrión con salida del contenido, que los llevó a la muerte. Investigaciones realizadas han permitido esclarecer algunos de los mecanismos que pueden mediar la aparición de estos efectos. Las NPs superparamagnéticas de óxido de hierro presentan la capacidad de agregarse a las membranas y alterar la adquisición de nutrientes esenciales e intercambio con el medio circundante, otra posibilidad es su capacidad de producir especies reactivas de oxígeno (ROS).<sup>17</sup>

Los organismos que sobrevivieron completaron su desarrollo hasta el estadio larval 28, pero presentaron despigmentación, alteración que en condiciones naturales atenta contra el adecuado funcionamiento de los mecanismos defensivos, que podría afectar su sobrevivencia en medios naturales.

Los estudios realizados permitieron aplicar los conocimientos y experiencias acumuladas en las evaluaciones ecotoxicológicas realizadas a productos de diferente naturaleza, nanotecnológicos. Se identificaron los aspectos esenciales, que en función de las propiedades exhibidas, deben ser considerados en los ensayos de seguridad medioambiental, en aras de realizar una mejor estimación de los efectos nocivos sobre el ambiente.

## **Conflictos de intereses**

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Donaldson K, Stone V, Tran CL, Kreyling W, Borm PJA. Nanotoxicology. Occupational and Environmental Medicine. 2011;61(9):727-8.
2. Caballero-Díaz E, Simonet BM, Valcárcel M. The social responsibility of nanoscience and nanotechnology: an integral approach. Journal of Nanoparticle Research. 2013;15:1534-46.

3. Caballero Díaz E. Nanopartículas como herramientas analíticas y estudios toxicológicos asociados. [Tesis] Córdoba (España): Universidad de Córdoba; 2014. [citado 8 may 2017]. Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/11958>
4. Chenel V, Boissy P, Poirier MS, Cloarec JP, Patenaude J. The acceptability of nanocarriers for drug delivery in different contexts of use: perceptions of researchers and research trainees in the field of new technologies. *International Journal of Nanomedicine*. 2015;10:2125-39.
5. Zhao X, Liu R. Recent progress and perspectives on the toxicity of carbon nanotubes at organism, organ, cell and biomacromolecule levels. *Environ Int*. 2012;40:244-55.
6. Parveen S, Misra R, Sahoo SK. Nanoparticles: a boon to drug delivery, therapeutics, diagnostics and imaging. *Nanomed-Nanotechnol*. 2012;8:147-66.
7. Cuevas MC, Solís FA, Martínez A. Monitoreo de suelos contaminados mediante pruebas ecotoxicológicas. *Tlatemoani*. 2012;(11):1-10.
8. Organisation for Economic Co-operation and Development. Earthworm, acute toxicity test. OECD 207. Washington: Organisation for Economic Cooperation and Development; 1984.
9. Standard Guide for Conducting Acute Toxicity Tests with Fishes, Macroinvertebrates and Amphibians, E 729/88<sup>a</sup>. American Society Testing Materials, Philadelphia, PA. (Nov. 21, 1988).
10. Statistical Graphics. Virginia: Statpoint Technologies, Inc. The Plains c2000-17 [updated 2017 May 16; cited 2017 Jun 31]. Available from: <http://www.statgraphics.com>
11. Conway JR, Beaulieu AL, Beaulieu NL, Mazer SJ, Keller AA. Environmental stresses increase photosynthetic disruption by metal oxide nanomaterials in a soil grown plant. *ACS Nano*. 2015;9(12):11737-49.
12. Rizzo LY, Golombek SK, Mertens ME, Pan Y, Laaf D, Broda J, et al. In vivo nanotoxicity testing using the Zebrafish embryo assay. *Journal of Materials Chemistry B*. 2013;1(32):3918-25.
13. Mattsson K, Ekvall MT, Hansson LA, Linse S, Malmendal A, Cedervall T. Altered behavior, physiology, and metabolism in fish exposed to polystyrene nanoparticles. *Environ Sci Technol*. 2014;49(1):553-61.
14. Bar-Ilan O, Albrecht RM, Fako VE, Furgeso DY. Toxicity assessments of multisized gold and silver nanoparticles in zebrafish embryos. *Small*. 2009;5:1897-910.
15. German Environment Agency. Nanomaterials in the environment - current state of knowledge and regulations on chemical safety. Berlin: German Environment Agency; 2012.

16. Kus M, Gernjak W, Rodriguez SM, Icli SA. Comparative study of supported TiO<sub>2</sub> as photocatalyst in water decontamination at solar pilot plant scale. J Solar Energy Engineering. 2006;128(3):331-7.

17. Schwirn K, Tietjen L, Beer I. Why are nanomaterials different and how can they be appropriately regulated under REACH?. Environ Sci Eur. 2014;26(1):4.

Recibido: 8 de mayo de 2017.

Aprobado: 6 de julio de 2017.

*Yordanka Domínguez Linares*. Centro Nacional de Toxicología Calle 114 y Ave 31. Marianao. La Habana. Correo electrónico: [yordankad@infomed.sld.cu](mailto:yordankad@infomed.sld.cu)