

Artículo especial

Nanomateriales: un acercamiento a lo básico

Nanomaterials: Being Closer to Basics

César Germán Lizarazo-Salcedo¹, Edgar Emir González-Jiménez², Claudia Yohana Arias-Portela³, Juliana Guarguati-Ariza¹

1. Departamento de Ingeniería Industrial – Pontificia Universidad Javeriana Bogotá D.C., Colombia.
2. Departamento de Ingeniería Industrial - Grupo de Investigación de Nanociencia y Nanotecnología. Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá D.C., Colombia.
3. Departamento de Ingeniería Industrial – Instituto Tecnológico de Monterrey, México DF., México.

Recibido: 02-03-2018

Aceptado: 06-07-2018

Correspondencia

César Germán Lizarazo-Salcedo

Dirección postal: Cra. 7 #42-27, Piso 8 Bogotá, Colombia

Teléfono: +57 (300) 210-7846

Correo electrónico: lizarazoc@javeriana.edu.co

Resumen

El término nanomaterial se refiere a una sustancia o conjunto de sustancias en la escala de los nanómetros donde los constituyentes son átomos y/o moléculas. Varios países comprometidos con iniciativas en nanotecnología ya han formulado una definición para nanomateriales, aunque aún no existe un amplio consenso frente a una única definición. Actualmente se debate sobre la conveniencia o no de contar con una definición consensuada y estandarizada a nivel global. Se puede argumentar que esta falta de consenso puede dificultar la tarea regulatoria y normativa, así como la búsqueda de acuerdos y estándares internacionales. En este trabajo, se realiza una revisión de las definiciones existentes sobre nanomateriales, su incorporación en la industria y los factores de riesgo por exposición ocupacional a estas entidades. Finalmente, se ofrecen algunas recomendaciones para adoptar criterios de evaluación del impacto de los nanomateriales en la salud humana y el medio ambiente.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(251):109-18

Palabras clave: nanomaterial, parámetros nanomateriales, legislación en nanomateriales, salud ocupacional nanomateriales.

Abstract

The concept of nanomaterial refers to a substance or group of substances on the nanometer scale where the components are atoms and/or molecules. Although there is not a broad consensus on a single definition of them yet, many countries committed to nanotechnology initiatives have already proposed a definition for



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

nanomaterial. The need of a worldwide agreed and standardized definition is nowadays being discussed. It can be argued that this lack of consensus can obstruct the regulatory and normative enforcement, as well as the search for agreements and international standards. In this paper, a review is made based on the existing definitions of nanomaterial, their incorporation into the industry and the risk factors for occupational exposure to these agents. Finally, some recommendations are given in order to adopt criteria for evaluating the impact of nanomaterials on human health and the environment.

Med Segur Trab (Internet). 2018;64(251):109-18

Keywords: nanomaterial, nanomaterial parameters, nanomaterials legislation, occupational health nanomaterials.

INTRODUCCIÓN

A partir de la década de los 80's, como consecuencia inevitable del surgimiento de la nueva era nanotecnológica, se han venido desarrollando nuevos procesos y métodos de síntesis que permiten la confección de materiales nanoestructurados con novedosas propiedades que los hacen potencialmente útiles para un amplio espectro de aplicaciones. La incorporación de estos nanomateriales al sector industrial y productos de consumo ha crecido exponencialmente en los últimos años.

Una de las consecuencias más relevantes de la denominada «era nanotecnológica», es el desarrollo de capacidades instrumentales y de control experimental para producir materiales con novedosas propiedades y comportamientos, que los hacen atractivos para la manufactura de una gran variedad de productos de consumo. Estos materiales ya están siendo incorporados en la industria de los alimentos, la construcción, la metalmecánica, la industria textil, electrónica, en el sector de la salud, de energía, entre otros.

Los nanomateriales tienen composiciones químicas únicas, como lo son los puntos cuánticos de selenio de cadmio (CdSe), los silicatos tratados con organosilano y acrilato, nanotubos de carbono funcionalizados con diferentes tipos de compuestos, nano-resortes de sílice, Nanosprings™, entre otros¹. Este tipo de composiciones junto con las elevadas reactividades que presenta la materia a escala nanométrica, plantean un serio dilema en torno a la seguridad que pueden ofrecer estas entidades cuando interactúan con seres vivos y el medio ambiente². Es por esto, que se plantea la urgente necesidad de contar con una definición que facilite las acciones de tipo regulatorio y normativo para atender el ideal de prevención y uso seguro. A su vez, en diversos encuentros académicos y de ámbito industrial a nivel internacional, se ha venido debatiendo en torno a la necesidad de contar con una definición estandarizada de nanomaterial. Aunque existe un gran número de definiciones, en una gran mayoría de ellas se destaca como único aspecto diferencial, el tamaño. Existe, sin embargo, un mayor número de aspectos que se deben considerar para establecer un marco de referencia apropiado para la construcción de una definición que alcance un valor suficiente para su estandarización³.

Se han formulado definiciones globales, no estandarizadas, para el término de «nanomaterial» por organismos tales como el British Standardization Institute (BSI), Federal Drugs and Food Administration (FDA), Health Canada, International Standardization Organization (ISO), Scientific Committees of Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) de la Comisión Europea, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo económico (OECD), entre otros, sin un claro consenso en cuanto a las consideraciones y parámetros a tener en cuenta para su definición^{4,5,6,7,8,9,10}. Consecuentemente, existe en todos los países una urgente necesidad de elaborar una definición para el término «nanomaterial» y en especial, identificar los diferenciales que permitan establecer con precisión sus alcances y significado.

DEFINICIONES DE NANOMATERIAL

Las primeras definiciones acerca del término de nanomaterial aparecieron en la nueva regulación para productos cosméticos en la Unión Europea en el año 2009 (EC No 1223/2009; EU, 2009c) y en la legislación de productos manufacturados a nanoescala en Estados Unidos, donde este tipo de materiales se venían usando sin ningún tipo de regulación y control. Estas definiciones hacen referencia a materiales insolubles o biopersistentes e intencionalmente manufacturados, con una o más dimensiones externas o una estructura interna en el rango de escala entre 1 y 100 nm^{4,6,11}.

Diversas definiciones de nanomateriales han sido propuestas por diferentes organismos internacionales^{4,5,6,7,8,9,10,12,13}. Sin embargo, aún no se cuenta con una definición carente de ambigüedad y dotada de todos los elementos necesarios, la cual logre

correlacionar la definición con los comportamientos y propiedades que han sido identificados como diferenciales de los nanomateriales. En la [Tabla 1](#) se evidencian algunas de las definiciones propuestas por estos entes internacionales. Mediante el análisis de estas definiciones, aunque diversas, se pueden obtener ciertos indicadores útiles para sustentar iniciativas de normatividad y regulación⁴:

- a. **Tamaño:** Un nanomaterial pertenece al rango de escala entre 1 y 100 nanómetros (1 nanómetro equivale a 10^{-9} metros).
- b. **Distribución del tamaño:** Se basa en la concentración de alrededor de la media o mediana del tamaño y no en la concentración en masa.
- c. **Área superficial por volumen específico (VSSA, por sus siglas en inglés):** Un material con VSSA menor a $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$ es definido como nanomaterial; sin embargo, para VSSA inferiores todavía existe la posibilidad de que una fracción esté por encima de $60 \text{ m}^2/\text{cm}^3$.
- d. **Características físico-químicas:** Fase cristalina, cristalinidad y pequeñas estructuras, potencial redox, fotocátalisis, potencial para la formación de radicales, potencial Zeta, solubilidad en agua, coeficiente de partición-octanol/agua⁴.
- e. **Diferencias entre agregados y aglomerados:** Los primeros son formados a partir de nano-partículas primarias que establecen fuertes enlaces entre sí, mientras que los segundos, se forman a partir de materiales de mayor tamaño, frágiles en estructura.
- f. **Características orgánicas e inorgánicas:** Los nanomateriales «suaves o blandos» son orgánicos y a menudo son biodegradables y no biopersistentes. Los nanomateriales artificiales, en gran parte inorgánicos e insolubles, se denominan «duros» y no son biodegradables y son potencialmente biopersistentes.
- g. **Persistencia:** Propiedad que da cuenta de la duración o existencia de una sustancia química o material. A este respecto, puede ser considerada como el opuesto de la solubilidad o biodegradación⁶.

Por otro lado, ISO TS 27687 del 2008 define una nano-compuesto como aquel en el que al menos uno de los dominios de fase tiene una dimensión del orden de nanómetros⁷. Como las dimensiones externas de los nano-compuestos serían típicamente más grandes que 100 nm, la mayoría de ellos no serían considerados como nanomateriales con una definición basada únicamente en la dimensión exterior.

En la revisión bibliográfica realizada, se ha logrado apreciar qué, aunque no existe un acuerdo común en la definición, virtualmente existe un consenso en la literatura en cuanto a que el nanomaterial es un material natural o intencionalmente producido, manufacturado o diseñado de un tamaño aproximado entre 1 y 100 nm, que posee propiedades únicas o composición específica a escala nano, pudiendo llegar a ser también un nano-objeto o una nano-estructura^{11,14,15}. Esto, tiene relevancia para la identificación de la toxicidad o impacto ambiental, la distribución del tamaño y la reactividad superficial. Lograr una definición estándar y global, es una tarea compleja ya que como se mencionó anteriormente, está deberá incorporar elementos claves que determinen claramente el alcance de estos materiales. Esto, sin lugar a duda servirá como guía tanto para entes reguladores como entes académicos en la búsqueda de las mejores prácticas de manejo de estos materiales a fin de reducir el riesgo a los trabajadores y consumidores finales. Así mismo, una definición estándar facilitaría la comercialización internacional de estos productos y ayudaría a determinar las posibles implicaciones que estos conllevan.

APLICACIONES DE LOS NANOMATERIALES Y LA NANOTECNOLOGÍA EN LA INDUSTRIA

Se esperaba que para el año 2015 se incorporara la nanotecnología en el 15% de los procesos de manufactura alcanzando una cifra de negocios en torno a los 2,6 trillones de

dólares¹⁶. La aplicación de la nanotecnología en diversas industrias a nivel global, ha causado un incremento en el uso de nanomateriales manufacturados, en la que se destaca la industria de la construcción, metalmecánica, cosméticos y revestimientos¹⁷. El uso de los nanomateriales hoy en día, supone productos de consumo más ligeros, fuertes, limpios, menos costosos, más precisos o estéticos, más eficientes en objetivos farmacéuticos, mejores herramientas de diagnóstico médico y energías de producción limpia⁶.

Tabla 1. Definiciones de nanomaterial establecidas por entes internacionales

Organización / País	Definición propuesta
International Standardization Organization (ISO)	Material con cualquier dimensión externa en escala nano o que tiene una estructura interna o superficial en la escala nano.
Comité Científico de la Unión Europea sobre Riesgos Sanitarios Emergentes y Recientemente Identificados (SCENIHR)	Cualquier forma de un material que se compone de partes funcionales diferenciadas, muchas de las cuales tienen una o más dimensiones del orden de 100 nm o menos.
Food and Drug Administration (FDA)	El término de nanomaterial se utiliza comúnmente en relación a la ingeniería (manipulación deliberada, fabricación o selección) de materiales que tienen al menos una dimensión en el intervalo de tamaño de 1 a 100 nm.
Australia: The National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)	Los nanomateriales industriales son aquellos materiales producidos intencionalmente, fabricados o diseñados para tener propiedades específicas o composición específica, y una o más dimensiones típicamente entre 1 nm y 100 nm. Este rango de tamaño se refiere al tamaño de las partículas individuales y no tiene en cuenta la aglomeración de partículas.
Canadá: Health Canada	Cualquier producto manufacturado, material, sustancia, ingrediente, dispositivo, sistema o estructura es nanomaterial, si: a) Es en o dentro de la escala nanométrica en al menos una dimensión espacial; b) Es más pequeño o más grande que la nanoescala en todas las dimensiones espaciales y exhibe uno o más fenómenos a nanoescala.
Colombia: Guía Técnica Colombiana ISO/TC229/GTC1	Material con cualquier dimensión exterior en la nanoescala o que tiene una estructura interna o estructura de la superficie en la nanoescala». Este término genérico incluye nano-objetos y material nano estructurado. Se incluyen tres categorías principales, los de origen natural como productos de condensación, los inducidos por el hombre, y los artificiales o manufacturados.
Reino Unido: The Royal Society & The Royal Academy of Engineering	Materiales estructurados con al menos una dimensión menor que 100 nm o que tienen una dimensión en la nanoescala (y se extienden en las otras dos dimensiones) o capas, como una fina película o recubrimiento superficial. Los materiales a nanoescala en dos dimensiones (y ampliado en una dimensión) incluyen nanocables y nanotubos. Los materiales a escala nanométrica en tres dimensiones son nanopartículas, al igual que los materiales nanocristalinos formados por granos de tamaño nanométrico.

Fuente: [4-10, 12-13]

En 2010, la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE), presentó una base de datos de nanomateriales manufacturados con el objeto de revisar y promover investigaciones sobre los aspectos ambientales y de salud y seguridad. En la reporte se presenta un inventario de nanomateriales que actualmente son usados comercialmente, o están siendo producidos en cantidades significativas para la investigación y aplicaciones en la industria⁸.

Así mismo, un reciente inventario o base de datos nano de los productos de consumo que incorporan la nanotecnología, sitúa el número en 1814 manufacturados por 622 compañías en 32 países. De estos productos, sólo el 47% reporta la incorporación de al

menos un nanomaterial en su composición, la mayoría de ellos (42%) en la categoría de salud y belleza. El nanomaterial más utilizado son las nano-partículas de plata (24% de los productos), cifra que debe ser revisada, dado que el 49% de los productos no reporta el tipo de nanomaterial utilizado¹⁸. Por otra parte, Nanowerk Nanomaterial Database™, una base de datos de acceso libre para la comunidad de la nanotecnología, reporta 2515 nanomateriales registrados, de los cuales el 52.7% corresponden a nano-partículas, 29.9% a nanotubos, 8,2% a grafenos y fullerenos, 4,3% quantum dots, 3% nano-alambres y 1,9%¹⁹.

En cuanto a legislación en el tema de nanomateriales países como Estados Unidos, entidades como la Agencia de Protección Ambiental (EPA, por sus siglas en inglés) y la FDA han desarrollado regulaciones para el manejo y desarrollo de nanomateriales, las cuales buscan asegurar que no existe riesgo para la salud humana y el medio ambiente^{9,10}. De igual forma, la Unión Europea a través de la Agencia Europea de Químicos (ECHA, por sus siglas en inglés) y sus programas REACH o Reglamento de la Unión Europea para protección de la Salud Humana y CLP (Classification, Labelling and Packaging)^{6,8} han trabajado en la caracterización y registro de agentes químicos y para el manejo general de riesgos de seguridad a agentes tóxicos. Sin embargo, aún se trabaja en investigación en relación a los nuevos riesgos ocupacionales y riesgos para los usuarios de productos nano-manufacturados.

ASPECTOS DE SALUD, SEGURIDAD Y PROTECCIÓN AMBIENTAL

Con relación a los nanomateriales, la discusión en términos de riesgo y seguridad tiene un componente de gran relevancia por la presencia de partículas «libres» que pueden ingresar al organismo humano por diversas vías o a vectores ambientales, como lo son aire, agua o suelo. Productos comerciales con nano-compuestos en donde las partículas nano-scópicas están incorporadas en una matriz inestable, constituyen un factor de riesgo sobre el cual persisten grandes preocupaciones, específicamente relacionadas con su reactividad y toxicidad, las cuales incluso se ha llegado a especular que podría penetrar la barrera sangre-cerebro²⁰.

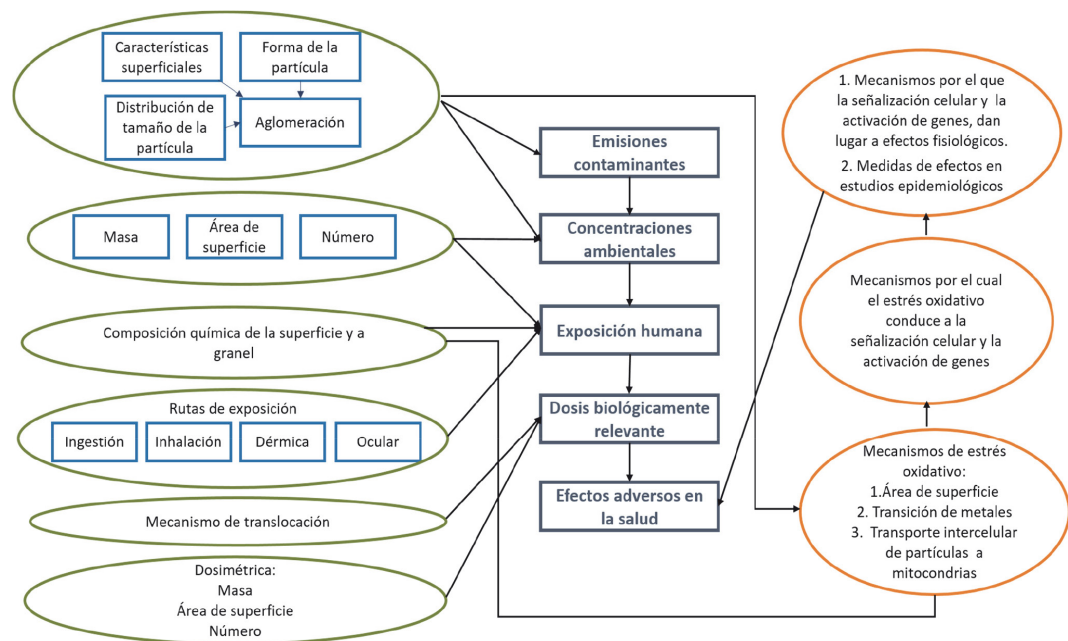
El desarrollo de un producto que involucre composición nano-estructural, sugiere a su vez, que las empresas brinden al usuario suficiente información sobre aspectos fundamentales que le permitan orientar la toma de decisiones respecto al uso de un determinado compuesto nanomaterial y se establezcan las condiciones de riesgo a la salud y seguridad en su uso. En este sentido, en la [Figura 1](#) se presenta una relación de los parámetros considerados en la definición de nanomateriales y que constituyen riesgos para la salud humana y ambiental. Varios estudios han sugerido que, en concentraciones de masas similares, partículas de tamaño nano-métrico son más dañinos que las partículas de tamaño micrométrico^{21,22,23,24,25,26}. Debido a la reducción de tamaño, se hace más significativa la formación de terrazas, escalones y esquinas causantes del incremento en el número de átomos no coordinados que producen mayor actividad química, sumado al hecho de un incremento en el área total superficial específica.

Por otro lado, los nanomateriales cuando son expuestos a los ambientes a los que van dirigidos los productos, pueden experimentar drásticos cambios que hacen muy difícil predecir su comportamiento en el tiempo²⁷. Existen aspectos aún desconocidos de los riesgos ambientales que crean los nanomateriales, algunos de los cuales están relacionados con el transporte de las nano-partículas al suelo y las plantas y de esta manera a toda la cadena alimenticia, las interacciones con otras partículas, moléculas orgánicas, membranas celulares, etc., las cuales cambian o alteran la reactividad de las nano-partículas originales, entre otros aspectos²⁸.

El desarrollo creciente de la ingeniería de los nanomateriales ha llevado al National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH), a expresar que los riesgos ocupacionales asociados con la manufactura y el uso de éstos no están claramente

definidos y que se requiere mayor investigación acerca de las rutas de exposición, niveles de exposición potencial y aspectos de toxicidad de los nanomateriales. Sin embargo, a pesar que no constituyen límites regulatorios legales para la exposición ocupacional a nanomateriales en Estados Unidos, NIOSH recomienda límites de exposición ocupacional (RELs) de hasta 10 horas por día y 40 horas-semana, para el dióxido de titanio (TiO₂) fino y ultra fino de 2,4 mg/m³ y 0.3 mg/m³, respectivamente, incluyendo los nanomateriales compuestos, y de 1,3 ug/m³ para nano-tubos y nano-fibras de carbono²⁹. Igualmente, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) ha considerado que el TiO₂ y sus compuestos a nanoescala (partículas o material particulado) es un potencial carcinógeno humano. Igual clasificación (Grupo 2B) está propuesta para los nano-tubos de carbón de una sola o de multipared³⁰.

Figura 1. Relación de los parámetros (características) de los nanomateriales con el marco de riesgo en la salud humana y ambiental.



Fuente: traducido al español y adaptado de [31].

Por su parte, la Asociación Americana de Higienistas Industriales (AIHA, por sus siglas en inglés) llama la atención sobre el hecho que los materiales nano-manufacturados por su enorme área superficial por unidad de masa, comparada con el mismo material en escala no nano, representan riesgos potenciales a la salud individual y pública, y establece que estos deben ser evaluados³². Sugiere, a falta de adecuados protocolos de caracterización de la exposición a los nanomateriales, estar alerta a la presencia de estos materiales en los sitios de trabajo y adoptar las medidas de control, según la jerarquía respectiva, para prevenir o reducir al máximo el contacto con este tipo de materiales. Adicionalmente, recomienda tener en cuenta que los límites de exposición ocupacional legales o recomendados en USA, generalmente no son para materiales en escala nano, salvo que diga expresamente lo contrario, y por tanto se debe ser cuidadoso en su interpretación.

En la actualidad existe una pequeña fuerza de trabajo expuesta a estos materiales (cerca del 1%), pero debido a su progresivo aumento en el uso, se requerirá de un pronto consenso tanto en las definiciones de los nanomateriales, como de los protocolos internacionales para la caracterización en el ambiente de trabajo y en la evaluación de sus niveles de riesgo. En este sentido, Riediker y otros (2012), proponen una «hoja de ruta» para que sea implementada a nivel mundial, con la cual se pueda llevar a cabo una cuidadosa elección de los materiales, la caracterización de la exposición, identificación de las poblaciones de estudio, definición de criterios para la valoración de salud, la

recopilación de datos de evaluación de la idoneidad de los diseños de estudio y un análisis e interpretación de los resultados, garantizando que los costos de estas acciones no sean desproporcionadas en relación al potencial de beneficios³³.

A pesar de que los principales entes tanto de salud y ambiente como entes reguladores son conscientes de la creciente era nano-tecnológica, es evidente la carencia de estudios epidemiológicos que permitan establecer efectos claros sobre la salud, los cuales se encuentren respaldados científicamente. Así mismo, se expone la necesidad de enfocar mayores recursos al estudio de estos productos a fin de establecer no solamente una definición estándar de nanomateriales, sino también el desarrollo de hojas de seguridad (SDS, por sus siglas en inglés) que permitan tanto a los trabajadores como a los usuarios finales, un mayor entendimiento de estos productos y que hacer en casos de emergencias que involucren estos compuestos.

CONCLUSIONES

Ante la gran variedad y número de nanomateriales existentes con control simultáneo en la sustancia, tamaño, forma y composición, se proyecta un crecimiento exponencial en el número de aplicaciones a nivel industrial. Sin embargo, poco se conoce sobre sus efectos en los seres humanos tanto aquellos que están expuestos laboralmente como los que están expuestos por exposición a nivel ambiental. A través de los años, ya se han evidenciado efectos en la salud en las personas que manipulan estos materiales, lo que ha generado un interés por establecer las causales que dan lugar a estos efectos.

Aunque son importantes los beneficios que se derivarán del uso de los nanomateriales para la mejora de la calidad de vida de las personas, esto será posible únicamente si se cuenta con el conocimiento suficiente sobre el impacto que pueden causar en seres vivos y el medio ambiente. Esto permitirá, además, identificar y establecer las condiciones seguras para su producción, escalado industrial y aplicación.

La definición de nanomaterial al carecer de consenso y estandarización, dificulta la tarea de elaboración de medidas regulatorias y normatividad que se ajusten a los acuerdos y convenciones internacionales. Algunos elementos que deben ser considerados en una definición acordada fueron revisados y están sujetos a discusión por académicos y organizaciones industriales y de estandarización, así como por entes regulatorios. Finalmente, se puede evidenciar que existe consenso con respecto algunos aspectos, como lo son considerar los nanomateriales como aquellos nano manufacturados (producidos intencionalmente) y de características o propiedades que son únicas a la nanoescala. Esto, tiene relevancia para la identificación de la toxicidad o impacto ambiental, la distribución del tamaño y la reactividad superficial.

RECOMENDACIONES

Con respecto a la definición de nanomateriales, se recomienda adoptar una definición derivada de las propuestas de ISO para efectos de regular la producción e importación de productos que incorporan nanomateriales, especialmente en los aspectos de salud, seguridad y protección ambiental. Para ello, se propone exigir como mínimo disponibilidad de la información toxicológica y de seguridad, validada a través de estudios epidemiológicos respaldados científicamente.

Por otro lado, es importante para las empresas, instituciones académicas y en general distribuidores de productos nano-manufacturados, adoptar un código de transparencia para disponer de toda la información toxicológica y de seguridad en el trabajo relativa a los materiales ofrecidos en el mercado, tanto para los usuarios, clientes y el público en general. Esto significa igualmente, disponer de mecanismos de comunicación oportuna de inquietudes y atención de quejas o reclamos.

Finalmente, es fundamental que las empresas que emplean estos materiales incorporen en sus programas de gestión de riesgos ocupacionales, guías específicas para determinar aspectos como:

- Determinación de escenarios críticos de riesgo por exposición a los nanomateriales, ya sea vía inhalación, ingestión o contacto directo
- Información toxicológica básica por parte del proveedor
- Relación beneficio/costo del uso de nanomateriales vs opciones más tradicionales
- Definición de controles de ingeniería en la fuente o en el escenario crítico, protección personal y medidas administrativas pertinentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon S, Butala J.H, Carter J.M, Elder A., Gordon T, Gray G, et al. Workshop report: Strategies for setting occupational exposure limits for engineered nanomaterials. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2014; 68(3): 305-311.
2. Peralta-Videa J.R, Zhao L, Lopez-Moreno M.L, de la Rosa G, Hong J, Gardea-Torresdey J.L. Nanomaterials and the environment: a review for the biennium 2008–2010. *Journal of Hazardous Materials* 2011; 186(1): 1-15.
3. Laney A.S, McCauley L.A, Schubauer-Berigan M.K. Workshop summary: epidemiologic design strategies for studies of nanomaterial workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2011; 53, S87-S90.
4. Savolainen K, Backman U, Brouwer D, Fadeel B, Fernandes T, Kuhlbusch T. Nanosafety in Europe 2015–2025: towards safe and sustainable nanomaterials and nanotechnology innovations. Finnish Institute of Occupational Health 2013.
5. Health Canada. Policy Statement on Health Canada's Working Definition for Nanomaterial. Government of Canada. [Artículo de Internet]. Mayo 2011 [consultado 14 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/science-research/reports-publications/nanomaterial/policy-statement-health-canada-working-definition.html>.
6. SCENIHR. Scientific Basis for the Definition of the Term «nanomaterial». European Commission, Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. [Artículo de Internet]. Diciembre 2010 [consultado 14 de febrero de 2016]. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_o_032.pdf.
7. ISO. Nanotechnologies -- Terminology and definitions for nano-objects -- Nanoparticle, nanofibre and nanoplate - ISO/TS 27687:2008. International Organization for Standardization. [Standard en Internet]. Agosto 2008 [consultado 14 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.iso.org/standard/44278.html>.
8. OECD. Report of the Questionnaire on Regulatory Regimes for Manufactured Nanomaterials 2010-2011. OECD Environmental Health and Safety Publications, Series on the Safety of Manufactured Nanomaterials [Reporte en internet]. Septiembre 2014 [consultado 14 de febrero de 2016]; ENV/JM/MONO28 (42). Disponible en: [http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono\(2014\)28&doclanguage=en](http://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=env/jm/mono(2014)28&doclanguage=en).
9. EPA. Control of Nanoscale Materials under the Toxic Substances Control Act. United States Environmental Protection Agency [Artículo en internet] [consultado 14 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/control-nanoscale-materials-under#NMs>
10. FDA. Guidance for Industry Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology. Guidance for Industry, Food and Drug Administration. U.S. Department of Health and Human Services [Artículo en internet]. Junio de 2014 [consultado 14 de febrero de 2016]. Disponible en: <https://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/ucm257698.htm>.
11. Mogharabi M, Abdollahi M, Faramarzi, M.A. Toxicity of nanomaterials; an undermined issue. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences* 2014; 22(1): 59.
12. Boverhof D.R, Bramante C.M, Butala J.H, Clancy S.F, Lafranconi M, West J, et al. Comparative assessment of nanomaterial definitions and safety evaluation considerations. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2015; 73(1): 137-150.
13. Nanomaterials and nanotechnology. Australian Government, Department of Health, national Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS). Disponible en: <https://www.nicnas.gov.au/chemical-information/Topics-of-interest2/subjects/nanomaterials-nanotechnology>.

14. Bleeker E.A, de Jong W.H, Geertsma R.E, Groenewold M, Heugens E.H, Koers-Jacquemijns, M, et al. Considerations on the EU definition of a nanomaterial: science to support policy making. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2013; 65(1): 119-125.
15. Kreyling W.G, Semmler-Behnke M, Chaudhry Q. A complementary definition of nanomaterial. *Nano Today* 2010; 5(3): 165-168.
16. Makker A. The nanotechnology patent thicket and the path to commercialization. *Heinonline, S. Cal. L. Rev.* 2010; 84: 1163.
17. Sánchez A, Recillas S, Font X, Casals E, González E, Puentes V. Ecotoxicity of, and remediation with, engineered inorganic nanoparticles in the environment. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* 2011; 30(3): 507-516.
18. Vance M.E, Kuiken T, Vejerano E.P, McGinnis S.P, Hochella Jr. M.F, Rejeski D. Nanotechnology in the real world: Redeveloping the nanomaterial consumer products inventory. *Beilstein Journal of Nanotechnology* 2015; 6: 1769.
19. Nanomaterials database. Nanowerk Nanomaterial Database™ [consultado 20 de enero de 2017] [Base de datos en internet]. Disponible en: <https://www.nanowerk.com/nanomaterial-database.php>
20. Justo-Hanani R, Dayan T. European risk governance of nanotechnology: Explaining the emerging regulatory policy. *Research Policy* 2015; 44(8): 1527-1536.
21. Seaton A, Godden D, MacNee W, Donaldson K. Particulate air pollution and acute health effects. *The Lancet* 1995; 345(8943): 176-178.
22. Sato Q.Z.Y.K.K, Donaldson K.N.N.K.K. Differences in the extent of inflammation caused by intratracheal exposure to three ultrafine metals: role of free radicals. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A* 1998; 53(6): 423-438.
23. Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier J.F, Delos M, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2005; 207(3): 221-231.
24. Peters A, Wichmann H.E, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1997; 155(4): 1376-1383.
25. Renwick L.C, Donaldson K, Clouter A. Impairment of alveolar macrophage phagocytosis by ultrafine particles. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2001; 172(2): 119-127.
26. Wickenden J.A, Clarke M.C, Rossi A.G, Rahman I, Faux S.P, Donaldson K, et al. Cigarette smoke prevents apoptosis through inhibition of caspase activation and induces necrosis. *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* 2003; 29(5): 562-570.
27. Casals E, González E, Puentes V. Inorganic Nanoparticles and the Environment: Balancing Benefits and Risks. *Comprehensive Analytical Chemistry* 2012; 59: 256-290.
28. Bottero J.Y, Auffan M, Borschnek D, Chaurand P, Labille J, Levard C, et al. Nanotechnology, global development in the frame of environmental risk forecasting. A necessity of interdisciplinary researches. *Comptes Rendus Geoscience* 2015; 347(1): 35-42.
29. NIOSH. Current strategies for engineering controls in nanomaterial Production and Downstream Handling Processes. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control, National Institute for occupational Safety and Health (NIOSH) [Reporte en Internet]. Noviembre de 2013 [consultado 20 de enero de 2017], Publication No. 2014-02. Disponible en: <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2014-102/pdfs/2014-102.pdf>.
30. IARC. Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs [Reporte en Internet]. Noviembre de 2013 [consultado 20 de Enero de 2017]; 93. Disponible en: <https://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol93/mono93-1.pdf>.
31. Kandlikar M, Ramachandran G, Maynard A, Murdock B, Toscano W.A. Health risk assessment for nanoparticles: A case for using expert judgment. *Nanotechnology and Occupational Health* 2007; 9(1): 137-156.
32. AIHA. Engineered Nanomaterials in the workplace. Fact Sheet sponsored by the AIHA Nanotechnology Working Group. [Artículo en Internet]. Julio de 2015 [consultado 20 de enero de 2017]. Disponible en: https://www.aiha.org/government-affairs/PositionStatements/Engineered%20Nanomaterials%20in%20the%20Workplace_Final.pdf
33. Riediker M, Schubauer-Berigan M.K, Brouwer D.H, Nelissen I, Koppen G, Frijns E et al. A road map toward a globally harmonized approach for occupational health surveillance and epidemiology in nanomaterial workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 2012; 54(10): 1214-1223.