

“Evaluación de la relación entre la exposición a nanotubos de carbono y fibrosis pulmonar”: Revisión Sistemática.

"Evaluation of the relationship between exposure to carbon nanotubes and pulmonary fibrosis": Systematic Review.

Bautista Cartusciello, M.J*; Delgadillo Rodríguez, O. S*; Rodríguez Reyes, C.A*

Tutor: Dr. Carlos Orduz. Md**

* Médicos generales, estudiantes, Especialización en Salud Ocupacional, Universidad del Rosario.

** Médico, Internista, Neumólogo, docente Universidad del Rosario.

Resumen

Introducción: los nanotubos de carbono, cuyo tamaño no superan los 100 nm (nanómetros), son el tipo de nanopartículas más reconocidas, con aplicación en áreas como la medicina, la industria y la tecnología. Los riesgos relacionados con la manipulación de este tipo de elementos cada día se convierten en un reto de estudio, con respecto a su relación con patologías ocupacionales.

Objetivo: determinar una posible relación causal entre la exposición a nanotubos de carbono y patología pulmonar tipo fibrosis.

Metodología: se llevó a cabo una búsqueda estructurada en las bases de datos Pubmed, Cochrane, Scielo e Insht, Niosh, con artículos de gran impacto, de no más de 10 años desde su publicación, en inglés y en español y usando las palabras clave nanotubos de carbono, fibrosis pulmonar, toxicidad y riesgo ocupacional. Se seleccionaron 21 artículos que incluyeron estudios descriptivos, revisiones, metaanálisis y estudios experimentales.

Resultados: Se encontró asociación entre la caracterización de los nanotubos de carbono (NCT) y su potencial lesivo, siendo los NCT de pared múltiple más quimiotóxicos con una $p < 0.005$ con respecto a los de pared simple y DM

(Dispersión media), además hubo un incremento entre el 1 - 8% en la proliferación de células blancas.

Conclusión: Dado que los NTC se comportan como tóxicos, sus características fisicoquímicas aumentan su potencial lesivo, cronificando la respuesta inflamatoria, induciendo estrés oxidativo, genotoxicidad, fibrogénesis en estudios experimentales in vivo e in vitro de tejido pulmonar animal.

Introducción

El tamaño microscópico de los nanotubos de carbono (NTC) puede dificultar su medición en el ambiente, siendo inexacto el intento de cuantificación de estas partículas, así como determinar el grado de exposición entre las personas expuestas, quienes pueden desarrollar efectos deletéreos sobre la salud a largo plazo, incluyendo la fibrosis pulmonar¹.

Los nanotubos de carbono son el tipo de nanopartículas más reconocidas, dada su aplicación en la actualidad en áreas como la medicina, la industria y tecnología, con expansión permanente, facilitando actividades de la cotidianidad². Asimismo, los riesgos relacionados con la manipulación de este tipo de elementos cada día se convierten en un reto de estudio, con respecto a su relación con patologías ocupacionales. En los años cincuenta fueron publicadas las primeras imágenes de los nanotubos de carbono en Rusia, más recientemente, en los años noventa, se han desarrollado métodos de producción mejorados, enfocándose en la aplicación comercial de estos elementos como en la construcción de paneles solares, sensores, transistores, pantallas LED curvas y materiales de alta resistencia³, logrando diversificar la estructura de estas nanopartículas, produciendo nanotubos de carbono de pared simple (SWCNTs) y nanotubos de carbono de pared múltiple (MWCNTs). El diámetro de los SWCNT individuales es de aproximadamente 1 nm y el diámetro de los MWCNT es de 2 a 100 nm. Estas dos clases a su vez tienden a formar estructuras aglomeradas de hasta varios micrómetros de diámetro. Según el tamaño de la nanopartícula a la cual se presente la exposición, se esperará uno u otro efecto sobre la salud, que puede ir desde

procesos inflamatorios bronquiales irritativos locales agudos, enfermedades crónicas tipo fibrosis pulmonar o hasta compromiso de otros órganos debido a su gran poder de translocación entre sistemas y tejidos. En la actualidad, muchos estudios buscan un método eficaz de medir en el ambiente las nanopartículas para encontrar un límite de exposición preciso que logre evidenciar la relación dosis – efecto.

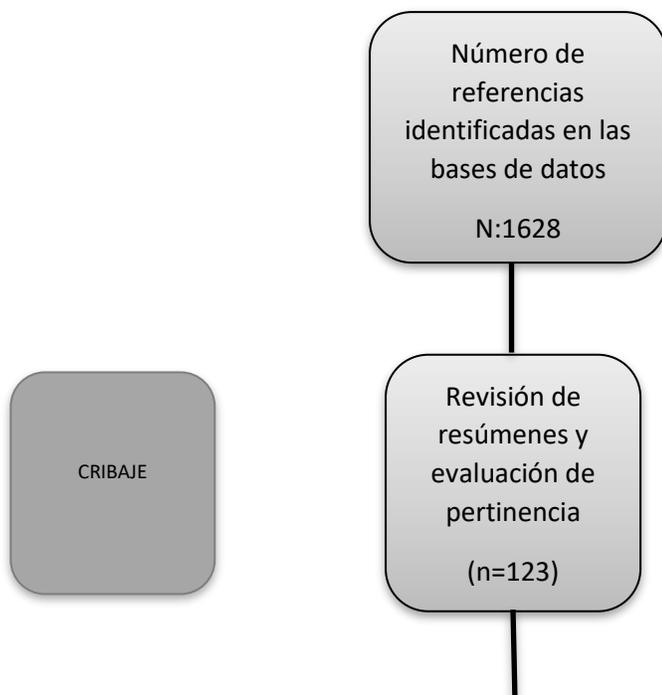
Los nanotubos de carbono son de alto interés comercial debido a sus propiedades únicas, como la excelente conductividad eléctrica y térmica, tanto así que son muy útiles en industrias de vehículos, construcción de paneles solares, producción de dispositivos electrónicos como transistores y memorias, industria del deporte como fabricación de raquetas de tenis con mayor resistencia y ligereza, e incluso múltiples aplicaciones médicas, al ser manipuladas física y químicamente para hacer de estas vehículos de los medicamentos citostáticos y citotóxicos, utilizados para el tratamiento del cáncer y otras patologías, mejorando su eficacia y disminuyendo daño de células sanas, funcionando como moléculas que van más específicamente sobre su objetivo magnificando su potencial terapéutico⁴. Por esta razón, se puede prever un aumento exponencial de los volúmenes de producción y, por consiguiente, del potencial riesgo de exposición a nanotubos de carbono en los trabajadores⁵.

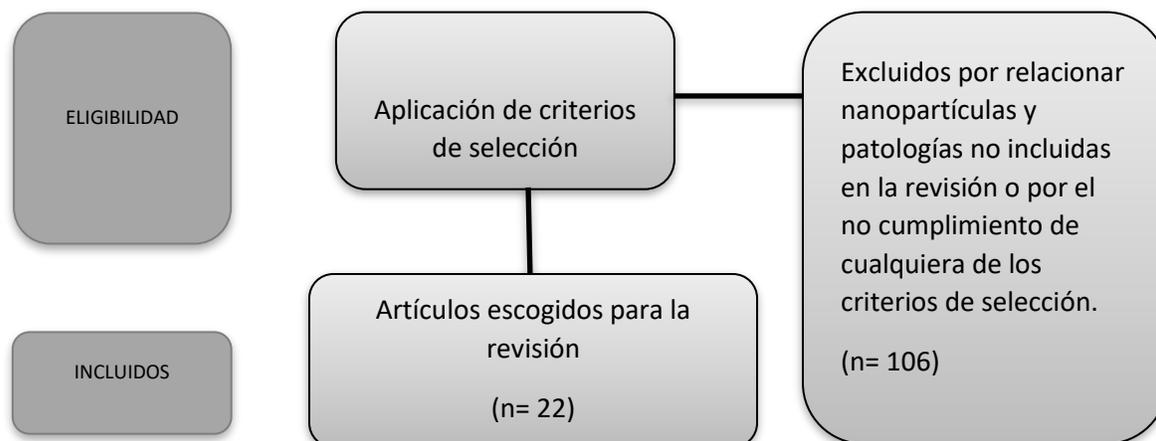
Se ha identificado una similitud estructural muy marcada entre los MWCNTs y las fibras de asbesto (amianto), por lo que varios estudios han evaluado el potencial de los MWCNTs para inducir efectos nocivos para la salud, así como los observados en personas expuestas a las fibras de amianto: inflamación pulmonar, fibrosis, mesotelioma y cáncer. Se han realizado estudios con múltiples variaciones en el diseño en cuanto a dosis, método de exposición, caracterización incompleta de las nanopartículas utilizadas y el uso de protocolos no estandarizados, cuyos resultados han revelado algún grado de respuesta inmunopatológica que conlleve a fibrosis⁶.

Materiales y Métodos

El tipo de estudio es una revisión sistemática, la cual tiene como propósito reunir todos los documentos que cumplan una serie de criterios de elegibilidad establecidos previamente, con el fin de responder la pregunta de investigación. Este tipo de estudio usa métodos sistemáticos y explícitos que se eligen con el fin de disminuir sesgos, aportando de esta forma resultados más confiables desde los cuales se puedan extraer conclusiones y tomar decisiones sobre el tema de investigación⁷. Los criterios de selección fueron los siguientes: artículos científicos de máximo 10 años desde su publicación en las bases de datos Pub med, Cochrane, Scielo, Insht y Niosh, a texto completo y que relacionaran alteración inmunopatológica con la exposición a nanotubos de carbono en tejido pulmonar en pruebas con animales. Las palabras claves incluidas fueron nanotubos de carbono, fibrosis pulmonar, toxicidad y riesgo ocupacional. Se seleccionaron 22 artículos que incluyeron estudios descriptivos, revisiones, metaanálisis y estudios experimentales. El flujograma para dicha selección se muestra en la figura 1.

Figura 1. Flujograma para la selección de los artículos.





Frente a las consideraciones éticas para el desarrollo de la investigación se adoptó lo establecido en la resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud que dicta las “Normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud” y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, clasificando el presente estudio como sin riesgo, dado que se trata de una revisión de la literatura.

Resultados

Descripción de los nanotubos de carbono

Son múltiples los nanomateriales de origen natural o de fabricación industrial formados por nanopartículas, cuyo tamaño de al menos una de sus dimensiones, oscila entre 1 y 100 nanómetros (nm)⁸, pero varían considerablemente en tamaño, forma, composición química y características superficiales, dando lugar a propiedades fisicoquímicas y conductoras distintas y únicas, altamente deseables para aplicaciones industriales y comerciales. Durante la exposición a estas partículas (NTC), se evidenció que su longitud, aglomeración y unión con otros elementos al cambiar su composición química e incluso su carga iónica, generó mayor toxicidad⁹.

Actualmente se han identificado más de 1.600 productos considerados como nanopartículas, y de estos, unos de los más reconocidos y estudiados han sido los Nanotubos de Carbono (sigla en inglés CNT). Los nanotubos de carbono son cilindros huecos hechos de átomos de carbono de grafito con nano escala (10^{-9} m), mucho más pequeños que el ancho del cabello humano. Estos CNT son los miembros de la familia estructural de fullereno con sus extremos coronados con un hemisferio de estructura “bucky ball”¹⁰. Los CNT son nanomateriales hechos de láminas de grafeno que han sido laminadas en una estructura cilíndrica sin costuras. Se fabrican principalmente mediante descarga de arco, deposición de vapor químico y ablación con láser. Los tres métodos básicamente implican la eliminación térmica de átomos de carbono de fuentes de carbono, incluido el grafito, o compuestos que contienen carbono gaseoso como CO, metano, etileno u otros hidrocarburos¹¹.

De acuerdo con la Organización Internacional para la estandarización (ISO), una nanofibra de carbono (CNF) es definida como un nano objeto (flexible o inflexible), con dos dimensiones externas similares en la nanoescala y la tercera dimensión siendo significativamente más grande. Aunque esta definición incluye al grupo de los nanotubos de carbono (CNTs), clasificándolas como “nanofibras huecas de carbono”, muchos estudios usan los términos nanofibras y nanotubos para describir dos grupos distintos, basándose en la diferencia de orientación de las capas de grafeno¹². Después de la síntesis, los CNT se purifican para eliminar restos orgánicos tales como hollín o carbono y metales amorfos.

Los CNTs se clasifican en dos tipos principales conocidos como nanotubos de carbono de pared única (SWCNT) y nanotubos de carbono de paredes múltiples (MWCNT), ambos demuestran una estabilidad química y térmica sobresaliente. Los MWCNT se componen de varios tubos de pared simple dispuestos uno encima del otro. Los SWCNT se pueden ver como una única capa de grafito grueso enrollada en un tubo cilíndrico.¹²

En estudios con roedores sometidos a exposición faríngea con NTC encontré asociación entre la caracterización propia de la nanopartícula y su potencial lesivo,

siendo los NCT de pared múltiple más quimiotáxicos con una $P < 0.005$ con respecto a los de pared simple y DM (Dispersión media), además hubo un incremento entre el 1 - 8% en la proliferación de células blancas¹³.

Los CNT tienen una amplia gama de propiedades electrónicas, térmicas y estructurales debido a su tamaño nanométrico, que puede variar con su longitud, diámetro y quiralidad. Los CNT muestran altos valores de conductividad térmica, área de superficie grande, alta densidad de corriente, transporte balístico en escalas submicrométricas y capacidad portadora de carga sin masa, con gran aplicabilidad como dispositivos fotovoltaicos, sensores, electrodos transparentes, supercondensadores y compuestos conductores. Varias investigaciones recientes se están desarrollando, utilizando nanotubos de carbono (CNT), por ejemplo, empleándolos como electrodos para las investigaciones cerebrales, también los CNT se combinaron con óxido de zinc de indio y galio (In-Ga-ZnO (IGZO)) para construir un chip de computadora híbrido más eficiente, más transparente, flexible y con mayor ahorro de energía que los chips de silicio típicos. Además, algunas aplicaciones futuras incluirán circuitos nanoelectrónicos, chips de memoria, diodos orgánicos emisores de luz y diferentes sensores³.

Toxicidad del sistema respiratorio

Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar se considera una reparación anormal del tejido después de una lesión pulmonar, se desconoce si la fibrosis pulmonar y los factores relacionados con esta, tras la exposición a CNT afecta directamente la transformación y la proliferación de las células normales a las células cancerígenas, aunque también se ha reportado que la fibrosis pulmonar se acompaña de cáncer pulmonar en una alta frecuencia; por lo tanto la fibrosis y los factores relacionados con esta, tras la exposición a CNT podrían afectar la transformación y la proliferación de células epiteliales. El cáncer de pulmón y mesotelioma son enfermedades importantes para evaluar la toxicidad pulmonar causada por materiales respirables. Estos materiales

inhalados llegan a los pulmones donde son fagocitados por macrófagos alveolares, provocando la liberación citoquinas inflamatorias. Cuando hay exposiciones repetidas, en los pulmones se produce inflamación y daño persistente, estos dos factores provocan como resultado fibrosis pulmonar y cáncer, debido a procesos anormales de reparación¹⁴.

Inflamación del sistema respiratorio

Algunos estudios mostraron que la inhalación e instilación intratraqueal de CNT, dio como consecuencia inflamación pulmonar persistente en concentraciones altas, de igual manera, dio como resultado inflamación transitoria en concentraciones bajas. La inflamación inducida por fibras cortas tiende a ser menos persistente que la inducida por fibras largas en los estudios de instilación intratraqueal¹⁵.

Lesión del sistema respiratorio

La proliferación de células epiteliales es una respuesta fisiológica después de la lesión pulmonar ocasionada por material extraño, cuando el estímulo se elimina por completo la proliferación celular finaliza, por el contrario, la proliferación persiste si el estímulo continúa.

Se evalúa entonces principalmente la persistencia de inflamación y el daño, los desórdenes de reparación, la fibrosis y la biopersistencia de CNT como factores relacionados en la toxicidad pulmonar. Dentro de los artículos de toxicología pulmonar, los estudios de inhalación con pruebas en tejido pulmonar de roedores son útiles para proveer información importante sobre la toxicidad causada por productos químicos respirables y la ruta de exposición fisiológica se asemeja a la exposición ocupacional en humanos a otras partículas como el amianto¹⁶.

Biopersistencia CNT en el pulmón

Las sustancias que tienen alta biopersistencia permanecen por mucho más tiempo en el tejido pulmonar y por el contrario las sustancias de baja biopersistencia se eliminan rápidamente. Se han reportado estudios en los cuales se describe que las sustancias de alta biopersistencia están muy relacionados con la fibrosis y el cáncer

pulmonar. Particularmente los CNT de fibra larga tienen alta biopersistencia y por el contrario los CNT de fibra corta tienen menor biopersistencia. Las fibras largas e insolubles son biopersistentes porque los macrófagos no las pueden fagocitar y adicionalmente una degradación deficiente dificulta la eliminación de las fibras¹⁷.

Efectos inmunológicos que explicarían la reacción exposición – enfermedad

Se ha venido investigando una posible reacción corporal en donde se pueda demostrar una cascada inmunológica luego de la exposición a nanotubos de carbono en tejido pulmonar, son estudios experimentales tanto in vivo como in vitro. Los estudios en roedores han demostrado que ciertas formas de CNT son potentes inductores lesivos en los pulmones para causar fibrosis intersticial, bronquial y pleural caracterizado por el depósito excesivo de fibras de colágeno y la cicatrización de los tejidos afectados.

La base celular y molecular que subyace a la respuesta fibrótica con la exposición a CNT sigue siendo poco conocida. Los miofibroblastos son un tipo importante de células efectoras en la fibrosis de órganos que secretan cantidades significativas de proteínas de la matriz extracelular y moléculas de señalización para impulsar la fibrosis¹⁷.

Estudios recientes revelan que la exposición a los CNT induce la diferenciación de los miofibroblastos de los fibroblastos produciendo a largo plazo una cicatrización progresiva del tejido pulmonar, además, los análisis proporcionan información sobre los fundamentos moleculares de la diferenciación y función de los miofibroblastos inducidos por los CNT en los pulmones.

Es evidente que una comprensión fundamental del miofibroblasto y su función y regulación en la fibrosis pulmonar tendrá una gran influencia en la investigación futura sobre la respuesta pulmonar a la nanoexposición¹⁴.

Para comparar dos métodos alternativos de exposición a las vías respiratorias, los ratones se expusieron a CNT mediante un método de inhalación (6.2 a 8.2 mg / m³, 4h/día durante 4 días) o por aspiración orofaríngea (10 o 40 µg/día durante 4 días).

Además de los estudios histológicos y citológicos, el análisis de transcriptasa también se llevó a cabo en las muestras de tejido pulmonar. En la inhalación aun a dosis bajas de exposición a CNT promovieron una fuerte acumulación de eosinófilos en los pulmones y reclutaron también algunos neutrófilos y linfocitos.

Por el contrario, la aspiración de una CNT en dosis altas (40 µg/día) solo causó una leve eosinofilia pulmonar pero una mayor acumulación de neutrófilos en las vías respiratorias. La inhalación y la exposición a la aspiración en dosis bajas promovieron la formación de células gigantes, la producción de moco y la expresión de IL-13 en los pulmones, la inhalación y la aspiración a dosis bajas provocaron una inflamación pulmonar muy similar, lo que proporciona evidencia de que la aspiración orofaríngea es un enfoque válido y una alternativa conveniente a la exposición por inhalación para la evaluación de riesgos de los nanomateriales¹⁵.

Igualmente, la composición y/o asociación química marca una tendencia más o menos agresiva según sea el caso. La gravedad de la respuesta fibrogénica está determinada por diversas propiedades fisicoquímicas del nanotubo de carbono, como el contenido de catalizador de metal residual, la rigidez, la longitud, el estado de agregación o la carga superficial. Los CNT también se potencializan cada vez más después de la síntesis con agentes orgánicos e inorgánicos para modificar o mejorar las propiedades de la superficie.

Los mecanismos de fibrosis inducidos por CNT implican estrés oxidativo, respuesta inmune innata de macrófagos, producción de citocinas y factores de crecimiento, lesión y muerte de células epiteliales, expansión de la población de fibroblastos pulmonares y consecuente acumulación de matriz extracelular.

Se debe considerar una comprensión integral de cómo las propiedades fisicoquímicas conllevan a un potencial fibrogénico de varios tipos de CNT en combinación con la variabilidad genética y la ganancia o pérdida de función de genes específicos que codifican citocinas secretadas, enzimas o moléculas de señalización intracelular cuya quimiotaxis y efecto pro inflamatorio generan metaplasias localizadas y futuras cicatrices a largo plazo¹⁸.

La acumulación de MWCNT en el entorno pulmonar conduce a la inflamación y al desarrollo de una enfermedad similar a la fibrosis pulmonar en roedores, las vías de resultado adversas (AOP, por sus siglas en inglés) son un marco para definir y organizar los eventos clave que comprenden los cambios biológicos que conducen a eventos indeseables o deletéreos.

Se ha investigado una vía inmunología de resultado adverso (AOP) que describe la fibrosis pulmonar inducida por MWCNT: la inflamación y el posterior intento de reparación celular inducida por mecanismos quimotáxicos con reclutamiento de células blancas y cronificación del proceso inflamatorio han sido implicados en la progresión de la enfermedad.

Estudios han empleado ratones con receptor de interleucina 1 (IL-1R1) y del transductor de señal y activador de transcripción 6 (STAT6) para dirigir la inflamación y la posterior respuesta de curación utilizando MWCNT como un factor estresante pro-fibrótico para determinar el desarrollo de la fibrosis.¹⁸

Los hallazgos apoyan la esencialidad de la señalización mediada por STAT6 en el desarrollo de enfermedad fibrótica inducida por MWCNT. Los resultados de IL-1R1 también resaltan la naturaleza de la respuesta inflamatoria asociada con la exposición a MWCNT, e indican un sistema con múltiples redundancias.

Estos datos se suman a la evidencia que respalda un AOP existente, y serán útiles para diseñar estrategias de cribado que puedan ser utilizadas por las agencias reguladoras para distinguir entre MWCNT de toxicidad variable¹⁹.

El desarrollo de diferentes tipos de nanopartículas, que muestran diversas propiedades fisicoquímicas, ha fomentado su uso en muchos campos, incluida la medicina. Las nanopartículas inorgánicas como los nanotubos de carbono han planteado problemas sobre su posible toxicidad.

La comunidad científica está investigando los mecanismos de toxicidad de estos materiales, in vitro e in vivo, a fin de proporcionar referencias precisas sobre su uso. Las personas están expuestas a CNT a través de elementos cotidianos como

alimentos y agua potable, con varias rutas de penetración dando lugar a efectos adversos de los nanotubos por su alta acumulación en los órganos.

Esto causa toxicidad crónica con el tiempo, debido a la estimulación constante del sistema inmune que induce una condición inflamatoria. En este estado, un tejido puede sufrir transformaciones malignas.¹⁹

El tracto respiratorio superior no solo permite el paso de aire, sino que también protege el tracto respiratorio inferior, pero a pesar de esto, los nanotubos carbono pueden ingresar más allá de los alveolos. La configuración y el tamaño de los nanotubos juega un papel importante en su capacidad para ingresar al tracto respiratorio humano hasta transitar la región alveolar, incluso diseminarse por medio de la circulación sanguínea y linfática a cualquier parte del cuerpo.

Una vez se depositan los nanotubos de carbono, los mecanismos de eliminación no son rápidos y se pueden generar muchos efectos tóxicos debido a la interacción prolongada con las células del tejido del parénquima pulmonar.

Los mecanismos corporales, como la mucosa o el atrapamiento del sistema linfático pueden promover la remoción, excepto para los nanotubos más pequeños que alcanzan la región alveolar o más allá, para estos nanotubos diminutos la expulsión es insuficiente en comparación con los más grandes²⁰.

El epitelio que consiste en una capa amoniacal de células epiteliales (tipo I y tipo II), que divide el aire inhalado de los capilares sanguíneos, es muy delgado, las células tipo I y tipo II mantienen la homeostasis de los pulmones, no obstante, cuando se produce un daño, se puede observar una penetración de nanotubos de carbono. De acuerdo con estos estudios, los NTC pueden pasar a la circulación sanguínea o linfática simplemente por su microscópico tamaño, produciendo lesión a su paso o por acumulación casi que en cualquier tejido.

Los autores observaron la liberación de mediadores pro inflamatorios (IL-6, IL-8), seguidos por la secreción de marcadores de disfunción, se detectaron niveles de IL-8 en células.

Los NTC en las células epiteliales bronquiales primarias desencadenaron citotoxicidad, estrés oxidativo, niveles elevados de Ca²⁺ intracelular y alteración del potencial de membrana mitocondrial, por consiguiente, hubo alteraciones de la función pulmonar y respuestas inflamatorias²⁰.

Las investigaciones más representativas se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Investigaciones más representativas respecto a la relación entre la exposición a nanotubos de carbono y fibrosis pulmonar

N°	TITULO	AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	RESULTADOS
1.	Myofibroblasts and lung fibrosis induced by carbon nanotube exposure	Dong J. et al.	Revisión	Caracterización de los NTC y toxicidad.
2.	Inhalation and Oropharyngeal Aspiration Exposure to Rod-Like Carbon Nanotubes Induce Similar Airway Inflammation and Biological Responses in Mouse Lungs	Kinaret P. et al.	Análisis de bases de datos	Caracterización de los NTC y toxicidad.
3.	Mechanisms of carbon nanotube-induced pulmonary fibrosis: a physicochemical characteristic perspective	Duke K. et al.	Revisión	Propiedades de los NTC que llevan a fibrosis pulmonar
4.	Stat-6 signaling pathway and not Interleukin-1 mediates multi-walled carbon nanotube-induced lung fibrosis in mice: insights from an adverse outcome pathway framework	Nikota J. et al	Estudio experimental	Toxicidad y fisiopatología de fibrosis pulmonar
5.	Daños para la salud tras exposición laboral a nanopartículas	Gutiérrez L. et al.	Revisión	Caracterización de NTC, toxicidad y fisiopatología

6.	Man-Made Mineral Fibers and the Respiratory Tract	Costa R. et al.	Revisión	Mecanismos fisiopatológicos en la génesis de la fibrosis pulmonar
7.	Cytotoxicity induced by carbon nanotubes in experimental malignant glioma	Romano S. et al.	Estudio descriptivo	Beneficios de los NTC en cáncer cerebral
8.	Analysis of Carbon Nanotubes and Nanofibers on Mixed Cellulose Ester Filters by Transmission Electron Microscopy	Birch E. et al	Metaanálisis	Método de cuantificación de NTC en el aire
9.	Advances in mechanisms and signaling pathways of carbon nanotubes	Dong J. et al.	Revisión	Toxicidad
10.	Review of toxicity studies of Carbon nanotubes	Kobayashi N. et al.	Revisión	Toxicidad y fisiopatología
11.	Riesgos para la salud y recomendaciones en el manejo de nanopartículas en entornos laborales	Veiga-Álvarez A. et al	Revisión	Recomendaciones para el uso seguro de nanotecnología en el sitio de trabajo
12.	Predicting pulmonary fibrosis in humans after exposure to multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs)	Sharma M. et al.	Revisión	Toxicidad y fibrosis pulmonar por NTC
13.	Mechanisms of lung fibrosis induced by carbon nanotubes: towards an Adverse Outcome Pathway (AOP)	Vietti G. et al.	Revisión	Fisiopatología de la fibrosis pulmonar por NTC
14.	Carbon Nanotube Risk Assessment	Kuempel E. et al.	Estudio descriptivo	Efectos adversos a exposiciones controladas de NTC en estudio con roedores

	Implications for Exposure and Medical Monitoring			
--	--	--	--	--

Discusión

La nanotecnología con producción de nanopartículas (nanotubos de carbono), como ciencia emergente es utilizada en gran variedad de procesos industriales, tecnológicos, científicos y médicos. Es irrefutable que de alguna manera toda la población está expuesta a dichas nanopartículas ya que están presentes en el aire por lo que surge la duda de establecer el nivel de exposición para desarrollar enfermedad y que tanto porcentaje de trabajadores con patología pulmonar (fibrosis pulmonar) enfermaron directamente por manipulación de materiales con liberación de nanotubos de carbono.

Teniendo como objetivo principal demostrar la posible asociación entre exposición a nanotubos de carbono y fibrosis pulmonar, se encontró suficiente evidencia científica que relaciona notoriamente el complejo exposición Vs enfermedad. Aunque a hoy no se puede precisar muchos de los hallazgos en función del tiempo, se cree que en el largo plazo la fibrosis pulmonar es una lamentable consecuencia ocasionada por la acumulación de nanotubos de carbono en los pulmones.

Dado que los argumentos que sustentan que características particulares de los nanotubos de carbono ocasionan en mayor o menor grado un efecto toxico importante y una reacción inmunológica en los tejidos, marcadores inflamatorios, quimiotaxis, células inmunitarias, estrés oxidativo y proliferación de fibroblastos provocando el reemplazo de tejido funcional por cicatrices, con una tendencia progresiva sostenida se produciría la lesión pulmonar tipo fibrosis.

Los resultados no permiten afirmar con total certeza que todos los expuestos a nanotubos de carbono desarrollan fibrosis exclusivamente por las nanopartículas, ya que las limitaciones de los estudios realizados son varias: no se precisan tiempos concretos de exposición; la dificultad de la medición eficaz de dichas partículas con filtros de celulosa que atrapan cierta cantidad de NTC y su análisis a través de

cromatografía y técnicas de microscopía electrónica, es imprecisa, ya que muchos NTC pueden atravesar el filtro, no obstante, aunque se usan fórmulas matemáticas análogas para dar un valor, este puede ser inexacto²¹; la mala calidad del aire (material particulado, metales, gases), y la falta de evidencia tangible en personas, no permite establecer relaciones causa efecto.

Dentro de los sesgos que pudo tener esta revisión, está el de selección al desconocer información valiosa que pudiera estar en otro idioma diferente al inglés o el español y/o publicaciones fiables de otras bases de datos.

De los estudios analizados, tomando como base la toxicidad exclusiva por NTC, el grueso de la información está ligada a estudios experimentales en roedores, encontrado suficiente asociación entre la exposición y el daño pulmonar, generando la hipótesis de hacer una comparación y/o paralelo de lo que podría pasar en el tejido pulmonar humano.

No se encontraron estudios que afirmen con certeza la asociación de daño pulmonar tras la exposición de NTC en seres humanos o que controviertan hasta hoy lo descrito anteriormente. Sin embargo, en un estudio realizado en personal expuesto a la nube de polvo producido por el derribamiento de las torres gemelas en Nueva York, se identificaron 7 pacientes con síntomas respiratorios crónicos, hallazgos inusuales en los Rx de tórax, se tomó biopsia pulmonar y se realizó análisis del polvo evidenciando en ambas muestras NTC en 3 de 4 pacientes que presentaban alteraciones parenquimatosas severas, pero sin afirmar que su patología era en su totalidad producida por los NTC, por lo que se sugirió realizar investigaciones y estudios adicionales²².

Conclusiones

El interés de los profesionales de la medicina del trabajo al realizar esta investigación es que todas las personas que existen y tienen un rol laboral, puedan desempeñar un trabajo eficiente y a la vez seguro, como también dar las suficientes garantías para que el trabajo no se convierta en el inicio de un declive importante en la salud del trabajador.

Es de esperarse un auge importante en el uso de la nanotecnología y manipulación de nanopartículas, Debido a la gran utilidad que emerge de los nanotubos de carbono se espera un aumento gradual en el número de expuestos directos.

Las características específicas y propiedades de los nanotubos de carbono afectan directamente su potencial toxico y por su tamaño microscópico tienen incluso a alojarse en cualquier tejido corporal.

Los nanotubos de carbono se comportan como tóxicos, produciendo una reacción inmunológica e inflamatoria como lo que se vería en una reacción a un cuerpo extraño, con una importante proliferación de fibroblastos que dejan cicatriz demostrado con estudios experimentales en roedores.

Las dificultades en la medición de las nanopartículas imposibilitan a hoy tener límites permisibles confiables, generando el interrogante con relación al uso de elementos de protección personal por parte de los trabajadores, ya que los filtros de medición de nanopartículas dejan pasar un número indeterminado de partículas a los pulmones por vía inhalada. Sería mejor el uso de trajes con respirador evitando la exposición y por consiguiente la enfermedad.

Es lógico pensar que es inviable y, anti ético, someter a un individuo a nanotubos de carbono y esperar que enferme para así demostrar una asociación causal de enfermedad.

A futuro sería importante realizar estudios epidemiológicos de corte retrospectivos que puedan fortalecer y solidificar los argumentos actuales del potencial lesivo de los nanotubos de carbono.

Se está avanzando en la investigación de materiales que puedan capturar la totalidad de las nanopartículas y a futuro presentar límites permisibles confiables.

Siempre la mejor elección apunta a todo lo que se pueda evitar y prevenir con el fin de mantener la salud del trabajador.

Referencias

- ¹ Costa R, Orriols R. Fibras minerales artificiales y aparato respiratorio. *Archivos de Bronconeumología*. 2012 Dec 31;48(12):460-8.
- ² Veiga-Álvarez Á, Sánchez-de-Alcázar D, Martínez-Negro M, Barbu A, González-Díaz JB, Maquea-Blasco J. Riesgos para la salud y recomendaciones en el manejo de nanopartículas en entornos laborales. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 2015 Jun;61(239):143-61.
- ³ Abdalla S, Al-Marzouki F, Al-Ghamdi AA, Abdel-Daiem A. Different technical applications of carbon nanotubes. *Nanoscale research letters*. 2015 Dec 1;10(1):358.
- ⁴ Romano-Feinholz S, Salazar-Ramiro A, Muñoz-Sandoval E, Magaña-Maldonado R, Pedro NH, López ER, Aguilar AG, García AS, Sotelo J, de la Cruz VP, Pineda B. Cytotoxicity induced by carbon nanotubes in experimental malignant glioma. *International Journal of Nanomedicine*. 2017;12:6005.
- ⁵ Kuempel ED. Carbon nanotube risk assessment: implications for exposure and medical monitoring. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2011 Jun 1;53:S91-7.
- ⁶ Sharma M, Nikota J, Halappanavar S, Castranova V, Rothen-Rutishauser B, Clippinger AJ. Predicting pulmonary fibrosis in humans after exposure to multi-walled carbon nanotubes (MWCNTs). *Archives of toxicology*. 2016 Jul 1;90(7):1605-22.
- ⁷ Iberoamericano CC. traductores. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1. 0 [actualizada en marzo de 2011][Internet]*. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012.
- ⁸ Yanamala N, Orandle MS, Kodali VK, Bishop L, Zeidler-Erdely PC, Roberts JR, Castranova V, Erdely A. Sparse Supervised Classification Methods Predict and Characterize Nanomaterial Exposures: Independent Markers of MWCNT Exposures. *Toxicologic Pathology*. 2017 Jan 1:0192623317730575.
- ⁹ Van Broekhuizen P, van Broekhuizen F, Cornelissen R, Reijnders L. Workplace exposure to nanoparticles and the application of provisional nanoreference values in times of uncertain risks. *Journal of Nanoparticle Research*. 2012 Mar 1;14(4):770.
- ¹⁰ Cruz-Delgado VJ, Esparza-Juárez ME, España-Sánchez BL, Rodríguez-Hernández MT, Ávila-Orta CA, Medellín-Rodríguez FJ. Nanocompuestos poliméricos semiconductores de PET/MWCNT: preparación y caracterización. *Superficies y vacío*. 2007;20(2):1-5
- ¹¹ Manke A, Wang L, Rojanasakul Y. Pulmonary toxicity and fibrogenic response of carbon nanotubes. *Toxicology mechanisms and methods*. 2013 Mar 1;23(3):196-206.
- ¹² Boyles MS, Stoehr LC, Schlinkert P, Himly M, Duschl A. The significance and insignificance of carbon nanotube-induced inflammation. *Fibers*. 2014 Feb 19;2(1):45-74.
- ¹³ Erdely A, Liston A, Salmen-Muniz R, Hulderman T, Young SH, Zeidler-Erdely PC, Castranova V, Simeonova PP. Identification of systemic markers from a pulmonary carbon nanotube exposure. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2011 Jun 1;53:S80-6.
- ¹⁴ Kobayashi N, Izumi H, Morimoto Y. Review of toxicity studies of carbon nanotubes. *Journal of Occupational Health*. 2017 Sep 20;59(5):394-407.
- ¹⁵ Dong J, Ma Q. Advances in mechanisms and signaling pathways of carbon nanotube toxicity. *Nanotoxicology*. 2015 Jul 4;9(5):658-76.
- ¹⁶ Vietti G, Lison D, van den Brule S. Mechanisms of lung fibrosis induced by carbon nanotubes: towards an Adverse Outcome Pathway (AOP). *Particle and fibre toxicology*. 2016 Feb 29;13(1):11.
- ¹⁷ Donaldson K, Poland CA, Murphy FA, MacFarlane M, Chernova T, Schinwald A. Pulmonary toxicity of carbon nanotubes and asbestos—similarities and differences. *Advanced drug delivery reviews*. 2013 Dec 31;65(15):2078-86.
- ¹⁸ Duke KS, Bonner JC. Mechanisms of carbon nanotube-induced pulmonary fibrosis: a physicochemical characteristic perspective. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*. 2017 Oct 6.
- ¹⁹ Nikota J, Banville A, Goodwin LR, Wu D, Williams A, Yauk CL, Wallin H, Vogel U, Halappanavar S. Stat-6 signaling pathway and not Interleukin-1 mediates multi-walled carbon nanotube-induced lung fibrosis in mice: insights from an adverse outcome pathway framework. *Particle and Fibre Toxicology*. 2017 Sep 13;14(1):37.

²⁰ De Matteis V. Exposure to Inorganic Nanoparticles: Routes of Entry, Immune Response, Biodistribution and In Vitro/In Vivo Toxicity Evaluation. *Toxics*. 2017 Oct 17;5(4):29.

²¹ Analysis of Carbon Nanotubes and Nanofibers on Mixed Cellulose Ester Filters by Transmission Electron Microscopy. *NIOSH Manual of Analytical Methods*, jun. 2016.

²² Gutiérrez González L, Hernández Jiménez MJ, Molina Borchert L. Daños para la salud tras exposición laboral a nanopartículas. *Medicina y Seguridad del Trabajo*. 2013 Jun;59(231):276-96.