

Revisión

Fibras minerales artificiales y aparato respiratorio

Roser Costa^{a,*} y Ramon Orriols^b^a Servicio de Neumología, Hospital Universitari Mútua Terrassa, Terrassa, Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España^b Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, CIBER de enfermedades respiratorias (CibeRes), Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 21 de marzo de 2012

Aceptado el 12 de abril de 2012

On-line el 2 de julio de 2012

Palabras clave:

Fibras minerales artificiales

Fibra de vidrio

Lanas minerales

Fibras cerámicas refractarias

Nanofibras

Nanotubos de carbono

R E S U M E N

Las fibras minerales artificiales son fibras producidas por el hombre usando materia inorgánica que se emplean ampliamente como aislantes térmicos y acústicos. Incluyen básicamente el filamento continuo de fibra de vidrio, las lanas de vidrio, de roca y de escoria, y las fibras cerámicas refractarias. Así mismo, en las últimas 2 décadas también se han desarrollado fibras a nivel de nanoescala, entre las que destacan los nanotubos de carbono por su gran conductividad eléctrica, resistencia mecánica y estabilidad térmica. Tanto las fibras minerales artificiales como los nanotubos de carbono tienen propiedades que los hacen respirables y potencialmente nocivos, lo que ha conducido a la realización de estudios para valorar su patogenicidad. El objetivo de esta revisión es analizar los conocimientos que existen actualmente sobre la capacidad que tienen estas fibras de producir enfermedad respiratoria.

© 2012 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Man-Made Mineral Fibers and The Respiratory Tract

A B S T R A C T

Man-made mineral fibers are produced using inorganic materials and are widely used as thermal and acoustic insulation. These basically include continuous fiberglass filaments, glass wool (fiberglass insulation), stone wool, slag wool and refractory ceramic fibers. Likewise, in the last two decades nanoscale fibers have also been developed, among these being carbon nanotubes with their high electrical conductivity, mechanical resistance and thermal stability. Both man-made mineral fibers and carbon nanotubes have properties that make them inhalable and potentially harmful, which have led to studies to assess their pathogenicity. The aim of this review is to analyze the knowledge that currently exists about the ability of these fibers to produce respiratory diseases.

© 2012 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Se denominan fibras las partículas alargadas cuya longitud es varias veces superior al diámetro. La capacidad de una fibra de causar patología pulmonar viene condicionada en especial por las 3 D: dimensión, dosis y durabilidad. Respecto a la dimensión, se consideran fibras respirables —es decir, capaces de llegar al parénquima pulmonar— las que tienen un diámetro inferior a 3 μ , una longitud superior a 5 μ y una relación longitud/diámetro igual o mayor de 3. Se acepta que las fibras más gruesas, aunque pudieran ser inhaladas, quedarían retenidas en las partes superiores del sistema respiratorio, y que las más cortas podrían ser fagocitadas por los macrófagos

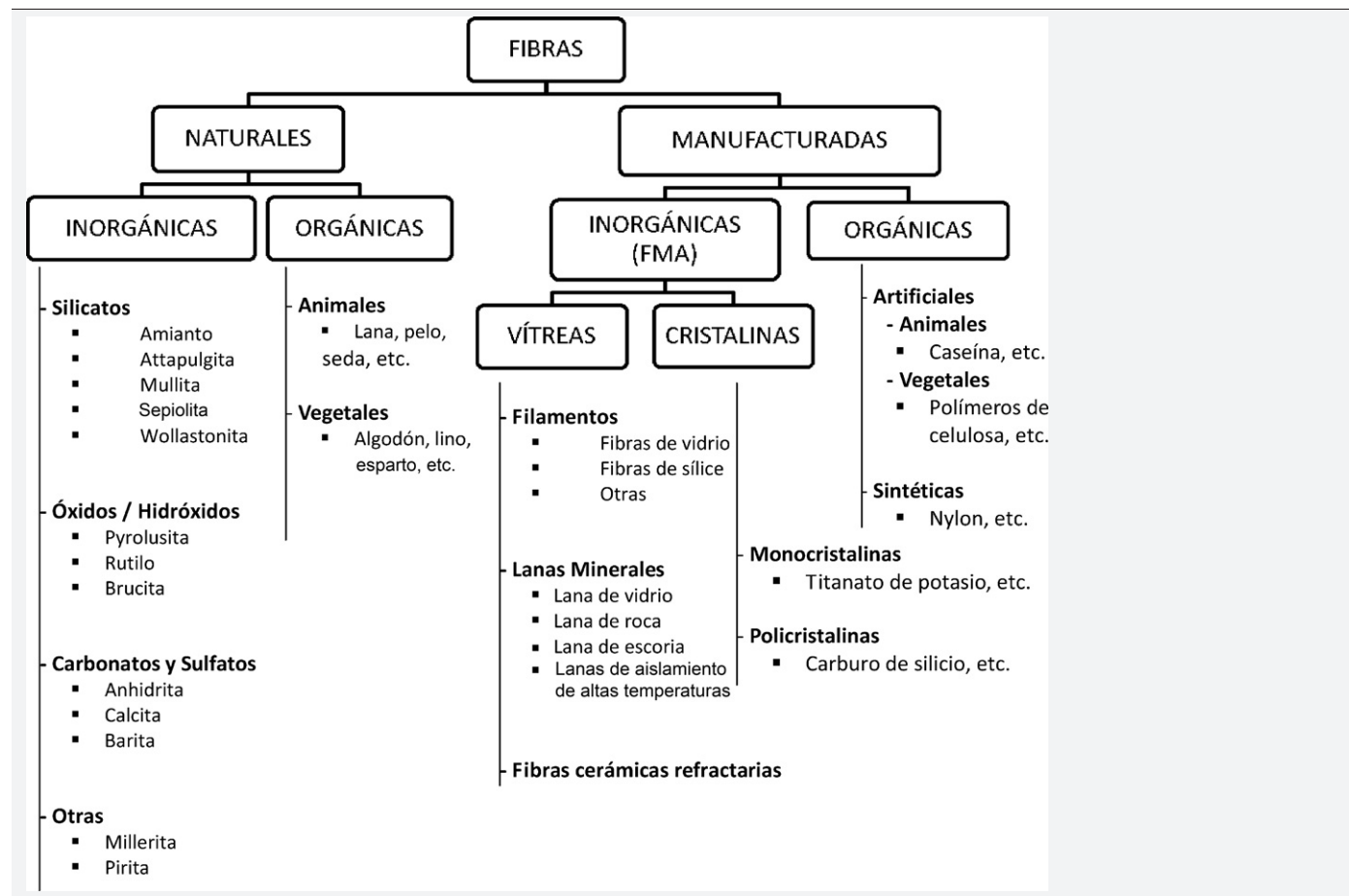
alveolares y ser eliminadas. La dosis se refiere a la cantidad de fibras que llegan al parénquima pulmonar, y pueden causar patología cuando su concentración supera la capacidad de los mecanismos de defensa para eliminarlas. La durabilidad o la biopersistencia es el tiempo que una fibra puede permanecer en el pulmón. Viene determinada por la velocidad con la que la fibra puede disolverse o romperse una vez depositada en este y está relacionada con su composición química. Estas 3 características de las fibras condicionan su capacidad para llegar, permanecer y acumularse en el pulmón¹, y en definitiva causar patología pulmonar.

Existen varios tipos de fibras que pueden clasificarse de diversas maneras²⁻⁴. En la *tabla 1* se presenta una clasificación, según su origen y naturaleza, que proponemos para esta revisión. En primer lugar se distinguen las fibras naturales (las que se encuentran como tales en la naturaleza) y las fibras manufacturadas (las elaboradas por el hombre). Ambos grupos, las naturales y las manufacturadas,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rosercosta@yahoo.es (R. Costa).

Tabla 1
Clasificación general de las fibras



pueden dividirse en orgánicas e inorgánicas. Las fibras naturales orgánicas pueden ser animales, como la lana, o vegetales, como el algodón. Dentro de las fibras naturales inorgánicas existe una amplia variedad, y destacan las fibras de asbesto por su capacidad de producir enfermedades. Las fibras manufacturadas orgánicas son las elaboradas por el hombre utilizando materia orgánica. Dentro de estas encontramos las fibras artificiales, en las que la materia prima es natural pero el proceso de obtención de la fibra es manufacturado, como son los polímeros de celulosa, y las sintéticas, en las que tanto la materia prima como el proceso de obtención de la fibra son elaboraciones humanas, como es el caso de las fibras acrílicas o el nylon.

Las fibras manufacturadas inorgánicas, las producidas por el hombre usando materia inorgánica, pueden tener una estructura vítrea o cristalina. Son las fibras manufacturadas más importantes por su volumen de fabricación y consumo, y de manera global se conocen con el nombre de fibras minerales artificiales (FMA o MMMF, de la denominación inglesa *man-made mineral fibres*). Las FMA más comunes tienen estructura vítrea (amorfa), por lo que a las FMA de manera genérica también se las llama fibras vítreas artificiales.

Las FMA tienen algunas similitudes con las fibras de asbesto, entre ellas las mismas propiedades aerodinámicas. No obstante, mientras que las fibras de asbesto tienden en general a romperse longitudinalmente dando lugar a fibras largas cada vez más delgadas que pueden permanecer en el pulmón durante tiempo, las FMA lo hacen transversalmente, produciendo segmentos cada vez más

cortos que pueden así ser eliminados de manera más eficaz a través del sistema fagocítico. A pesar de estas diferencias, debido a que se conoce sobradamente la relación entre la inhalación de asbesto y el desarrollo de patología pleuropulmonar, desde hace años se han realizado estudios para valorar la posible toxicidad de las FMA sobre el pulmón y la pleura. Por otra parte, desde hace 2 décadas se tiene la capacidad de manipular la materia a nivel de nanoescala, y esto ha dado lugar a la aparición de nanopartículas, algunas de las cuales tienen estructura de fibra. La posibilidad de que las nanofibras pudieran penetrar en el organismo por vía inhalatoria y causar patología respiratoria ha despertado así mismo preocupación, y en los últimos años también se han llevado a cabo estudios con el fin de valorar su patogenicidad.

El objetivo de esta revisión es analizar los conocimientos que existen hoy en día sobre las FMA y la enfermedad respiratoria, actualizando una revisión previa que se publicó en esta revista en 1996⁵. En primer lugar se describen los diferentes tipos de FMA, para más tarde comentar los estudios en animales y en humanos llevados a cabo con cada una de ellas. Dado que, como hemos mencionado, las FMA más comunes son las vítreas y los estudios realizados se han centrado en estas, en esta revisión no trataremos de otras FMA, refiriéndonos a las vítreas cuando se hable de FMA. Seguidamente, y debido a su creciente interés, se desarrolla de manera específica el tema de las nanofibras y la posibilidad de que ocasionen patología respiratoria. En la última parte de esta revisión se especifican recomendaciones de organismos nacionales e internacionales para el uso de FMA y nanofibras.

Fibras minerales artificiales

Las FMA se producen fundiendo la materia prima y dándole la forma deseada al enfriarla rápidamente. La materia prima más utilizada está compuesta por silicatos y cantidades variables de óxidos inorgánicos.

Las FMA se clasifican clásicamente en 3 tipos: filamentos continuos, lanas minerales y fibras cerámicas refractarias (FCR).

- Los filamentos continuos de fibra de vidrio son fibras más o menos rectilíneas, de diámetros uniformes y típicamente más gruesos que los de las lanas. Los filamentos al fragmentarse originan fibras cortas, pero debido a su grosor, de entre 3,5 a 25,0 μm , no se consideran respirables. Su producción se inició a principios del siglo xx y se utilizan básicamente para reforzar materiales en industrias de aislamiento, electrónica y construcción.
- Las lanas son masas de fibras entrelazadas y desordenadas de longitudes y diámetros variables, y algunas de ellas pueden llegar a ser respirables. Las lanas minerales se dividen de manera clásica en 3 tipos: lana de vidrio, lana de roca y lana de escoria. Las lanas de roca y escoria fueron las primeras que se empezaron a producir, a mediados del siglo xix, con un pico de producción a mediados del siglo xx cuando empezó a tomar más importancia la lana de vidrio. Se utilizan básicamente para el aislamiento térmico y acústico, típicamente en edificios, vehículos y aparatos, así como para materiales ignífugos y de protección contra incendios. Son de mención especial las microfibras de lana de vidrio, que son fibras de lana de vidrio con un diámetro inferior a 1 μm . Se utilizan en productos de alta tecnología, como filtros de aire de alta eficiencia o en el aislamiento aeroespacial. A partir de 1990 se ha desarrollado una nueva familia de lanas, las denominadas lanas de aislamiento de altas temperaturas, constituidas por silicatos alcalinotérreos. Son menos biopersistentes que las FCR, tienen similares propiedades físicas y pueden sustituir a estas en algunas aplicaciones.
- Las fibras cerámicas refractarias provienen de la mezcla de aluminio, sílice y otros óxidos refractarios. Sus fibras tienen un diámetro de 1,2 a 3,5 μm y su longitud es variable. Se empezaron a comercializar entre 1950 y 1960, por lo que comparándolas con las demás FMA son relativamente nuevas. Sus aplicaciones son varias, pero básicamente se utilizan como aislantes térmicos para requerimientos de elevadas temperaturas, principalmente a nivel industrial.

Estudios en animales con fibras minerales artificiales

Los estudios en animales para valorar los potenciales efectos de las FMA sobre el aparato respiratorio se han realizado en roedores, en especial ratas y hámsteres. Estos últimos están considerados en la actualidad no idóneos o incluso inadecuados para valorar la toxicidad de las fibras en humanos debido a la arquitectura y a la ultraestructura de su pulmón, a la excesiva sensibilidad de su pleura y a la dificultad para desarrollar cáncer pulmonar cuando se exponen a polvos minerales y fibras biopersistentes¹. Las vías de administración empleadas han sido la intrapleural, la intraperitoneal, la inhalatoria y la instilación intratraqueal. Existe debate sobre la idoneidad de utilizar la vía intrapleural y la intraperitoneal para valorar el riesgo carcinogénico de las fibras inhaladas, ya que estas vías de administración son diferentes de la vía de entrada habitual y evitan los mecanismos naturales de defensa del organismo. Los estudios de instilación intracavitaria de diversos tipos de FMA han mostrado muy a menudo inducción de tumores, mayoritariamente mesoteliomas^{6,7}, y de hecho se ha observado que a dosis suficientes todas las fibras minerales pueden provocar carcinogénesis⁸. Sin embargo, esta alta patogenicidad constatada por dicha vía de

administración no se ha demostrado en estudios epidemiológicos en personas ni en estudios en animales por vía inhalatoria. Por estos motivos, hoy en día mayoritariamente se considera que los resultados de estudios bien diseñados a largo plazo cuya vía de administración es la inhalatoria son los más adecuados para predecir los efectos en la salud de las personas⁹. En cuanto a estos estudios de administración inhalatoria, inicialmente presentaron importantes limitaciones debido a la tecnología de la época, como fue la utilización de fibras cortas. A partir de finales de la década de los ochenta una nueva generación de estos estudios, iniciada por la Research and Consulting Company (RCC) con un control mucho mayor de todas las condiciones de trabajo, aportó resultados mucho más fiables. Seguidamente se comentan los más significativos en función del tipo de FMA.

Lana de vidrio

Dado que las fibras que proceden de filamentos continuos de fibra de vidrio se consideran no respirables por su tamaño, los estudios se han centrado básicamente en la lana de vidrio. En un principio, la inhalación de fibras de lana de vidrio por ratones no evidenció carcinogénesis^{7,10-15}. Más recientemente, investigadores de la RCC^{16,17} confirmaron que la inhalación de 2 tipos distintos de fibras de vidrio en ratas durante 2 años no producía tumores ni tampoco fibrosis. Son de mención especial 2 tipos de microfibras de lanas de vidrio más biopersistentes, la 475 y la E. En un estudio de inhalación en hámsteres se observó que la fibra de vidrio 475 no indujo tumores pulmonares¹⁸ pero sí fibrosis pulmonar y un solo caso de mesotelioma. Cullen et al.¹⁹, sin embargo, sí reportaron cáncer de pulmón, además de mesoteliomas, en ratas que estuvieron expuestas por vía inhalatoria a la fibra de vidrio E.

Lana de roca y lana de escoria

Varios estudios que habían evaluado la posibilidad de desarrollo de fibrosis o cáncer tras la inhalación crónica a estos tipos de lanas minerales obtuvieron resultados negativos^{7,12,14}. Además, un estudio más reciente llevado a cabo por la RCC, en el que se expuso a ratas a la inhalación nasal de un tipo de lana de roca y otro tipo de lana de escoria, tampoco evidenció desarrollo de neoplasias²⁰. En el caso de la lana de roca, sin embargo, las ratas expuestas desarrollaron mínima fibrosis.

Lanas de aislamiento de altas temperaturas

Dos fibras menos biopersistentes de reciente desarrollo, una lana de silicato alcalino-térreo (X-607) y una lana con bajo contenido en sílice y alto en aluminio (HT), se han utilizado en estudios de inhalación a largo plazo en ratas y no han producido ningún aumento significativo en la incidencia de tumores pleuropulmonares²¹. Tampoco se ha observado desarrollo de tumores tras su administración intraperitoneal²².

Fibras cerámicas refractarias

Estudios iniciales mediante inhalación crónica constataron la aparición de fibrosis y tumores en roedores, aunque los resultados no fueron considerados fiables^{23,24}. Estudios posteriores de la RCC, basados en la inhalación de FCR a través de la nariz, también evidenciaron el desarrollo de fibrosis y tumores²⁵⁻²⁷. Sin embargo, cuando estos estudios fueron analizados con posterioridad, se creyó que en ellos había sucedido el fenómeno *lung overload* (sobrecarga del pulmón)²⁸. Las ratas parecen susceptibles a este fenómeno, que consiste en que la llegada de una concentración elevada de partículas y fibras puede dificultar los mecanismos de aclaramiento pulmonar y provocar con mucha mayor facilidad inflamación y

tumores. Dicha concentración sería varias veces mayor a la posible exposición humana y no sería representativa de la encontrada en los lugares de trabajo. Así pues, mientras que en las personas la exposición ocupacional es aproximadamente de 0,2 fibras/cm³ de aire²⁹, en los estudios de inhalación en ratas se han utilizado exposiciones que van desde 100 a más de 1.000 fibras/cm³. Se considera hoy en día que son necesarios más estudios con una exposición a un menor número de partículas y fibras en animales de experimentación para valorar de manera adecuada estos resultados³⁰.

Estudios de fibras minerales artificiales en cultivos celulares

Aunque se considera que los estudios *in vitro* no son del todo apropiados para valorar la toxicidad de las fibras¹, la International Agency for Research on Cancer (IARC)³¹ consideró en 2006 que en conjunto este tipo de estudios son útiles para discriminar entre genotoxicidad primaria y secundaria, y también pueden ayudar a detectar potenciales efectos adversos de nuevas fibras y a identificar sus mecanismos de acción. Por ejemplo, estudios en cultivos celulares han mostrado que la toxicidad de las fibras se relaciona directamente con su longitud, así como que las FMA inducen transformación neoplásica^{32,33} y daño genético^{34,35}.

Estudios epidemiológicos de las fibras minerales artificiales en personas

Estudios sobre cáncer respiratorio

Las fibras de asbesto pueden producir 2 tipos de neoplasias en humanos: el mesotelioma maligno y el carcinoma pulmonar (CP). Debido a la similitud en la forma entre las FMA y las fibras de asbesto, los estudios epidemiológicos en poblaciones expuestas a FMA se han basado especialmente en el estudio de estos 2 tipos de neoplasias que, cuando nos refiramos a ellos de manera conjunta, nombraremos como cáncer respiratorio.

Existen dos grandes estudios de cohortes realizados, uno en Estados Unidos y el otro en Europa, y estudios de casos y controles nacidos de estas cohortes. Todos estos estudios proporcionaron inicialmente la mayor parte de la evidencia epidemiológica sobre el riesgo potencial de cáncer respiratorio y otros tumores asociados también con la exposición ocupacional a filamentos continuos de fibra de vidrio y lanas minerales. El estudio de cohortes de Estados Unidos se inició en la década de los setenta e inicialmente incluyó a 16.661 trabajadores de 17 plantas de producción de fibras de vidrio y lanas minerales. Se evaluaron en un primer momento los resultados del seguimiento hasta 1985³⁶; más adelante se amplió la cohorte, con lo que finalmente se examinaron 32.110 trabajadores con un seguimiento hasta 1992. La cohorte europea incluyó a unos 25.000 trabajadores de 13 plantas de producción de fibras de vidrio y lanas minerales, con un seguimiento hasta 1982³⁷ que fue ampliado hasta 1990. A continuación se comentan los resultados de estos estudios en función de la FMA, así como el resultado de otros estudios realizados fuera de estas cohortes.

Filamento continuo de fibra de vidrio

- Cohorte de Estados Unidos^{38,39}. Dos de las plantas producían únicamente este tipo de fibra de vidrio y el análisis no evidenció un aumento de mortalidad por cáncer respiratorio cuando se comparó con las tasas locales.
- Cohorte europea⁴⁰. No se encontró evidencia de incremento de CP en trabajadores expuestos a filamentos continuos de fibra de vidrio, aunque la población examinada en esta cohorte fue escasa.
- Otros estudios^{41,42}. Otras 2 cohortes tampoco evidenciaron un aumento en el riesgo de cáncer respiratorio.

Lana de vidrio

- Cohorte de Estados Unidos^{38,39}. Se observó un incremento estadísticamente significativo del 6% en la mortalidad por CP utilizando tasas locales. Sin embargo, la incidencia fue mayor entre los trabajadores expuestos menos de 5 años, y cuando se analizaron los expuestos durante más tiempo este exceso se redujo, dejando de ser estadísticamente significativo. La mortalidad tampoco se relacionó con la duración de la exposición ni con la exposición acumulada a fibras de vidrio respirables. Además, cuando se ajustó por tabaquismo, basándose en una muestra de varones trabajadores de la cohorte, se consideró que el tabaco podía ser el responsable de este exceso de riesgo de CP evidenciado en los trabajadores. No se constató aumento de la incidencia de mesoteliomas ni de otras neoplasias no respiratorias.
- Estudio de casos-controles de la cohorte de Estados Unidos^{39,43}. Ni la duración de la exposición, ni la intensidad media de exposición, ni el tiempo de inicio de exposición a la fibra de vidrio se relacionaron con un aumento del riesgo de cáncer respiratorio. De los factores de confusión de este estudio, el tabaquismo fue predictor estadísticamente significativo para riesgo de CP.
- Cohorte europea^{40,44}. En los trabajadores de lana de vidrio se halló un cierto exceso de CP, que se redujo claramente al ajustarlo por los niveles de mortalidad nacional, y sin relación con el tiempo de exposición ni el inicio de esta. En esta cohorte se observó un caso de muerte por mesotelioma. Sin embargo, en 2 de las fábricas se documentó exposición también a asbesto⁴⁵, y en el resto no se dispone de información de posibles exposiciones laborales a otros agentes en el trabajo ni del hábito tabáquico de los trabajadores. El estudio caso-control tampoco evidenció relación entre CP y el diámetro de las fibras, duración de la exposición y tiempo desde el inicio de la exposición⁴⁶. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los niveles de exposición fueron bajos y el número de casos pequeño.

Lana de roca y lana de escoria

Los estudios suelen analizar estos 2 tipos de lana de manera conjunta.

- Cohorte de Estados Unidos^{38,47}. El estudio evidenció un incremento del riesgo para cáncer respiratorio al compararlo tanto con tasas nacionales como locales. Sin embargo, no se constató asociación con la duración de la exposición o el tiempo transcurrido desde la primera exposición. Cuando se ajustó por tabaquismo, este riesgo desapareció.
- Casos-controles de Estados Unidos⁴⁷. No evidenció asociación entre cáncer respiratorio y exposición acumulada de fibras respirables, tanto sin ajustar como al ajustar por posibles factores de confusión como el tabaquismo o la exposición a otros agentes ocupacionales.
- Cohorte europea. Simonato et al.³⁷ reportaron un exceso de CP entre trabajadores de lana de roca y lana de escoria expuestos durante una etapa previa a la introducción de medidas higiénicas adecuadas para la supresión de polvo. En 2 de las 7 fábricas estudiadas los trabajadores tuvieron una posible exposición a asbesto, y precisamente en estas fue donde ocurrieron el 70% de todas las muertes por CP. Los autores concluyeron que los resultados no eran suficientes para atribuir el incremento de CP a las lanas de roca y escoria, aunque no podían descartar que estas hubieran podido contribuir a incrementar el riesgo.
- Otros estudios. Kjaerheim et al.⁴⁸ llevaron a cabo un estudio caso-control en el cual se tuvieron en cuenta exposiciones ocupacionales a otros productos y el antecedente tabáquico. Los resultados no mostraron evidencia de un incremento de riesgo para CP, mesotelioma pleural o cualquier otro tipo de tumor.

También en 2002, Berrigan et al.⁴⁹ llevaron a cabo un metaanálisis de estudios de cohortes en trabajadores y encontraron un incremento significativo en el riesgo de muerte por cáncer respiratorio entre trabajadores expuestos a lana de roca y de vidrio, aunque consideraron que este incremento podía ser debido en parte o en su totalidad al tabaco. Lipworth et al.⁵⁰ revisaron en 2009 los estudios epidemiológicos que analizaban el riesgo de cáncer respiratorio en trabajadores expuestos a lana de vidrio y lana de roca y realizaron un metaanálisis. El metaanálisis, basado en estudios de cohortes de trabajadores de producción de FMA y de estudios caso-control basados en la comunidad, evidenció un discreto incremento de riesgo para CP. Sin embargo, existen varios factores que hacen pensar que este discreto incremento no era debido a una relación causal de las FMA. No existía una relación causal dosis-riesgo en la mayoría de estudios que valoraban los niveles de exposición a las FMA y el riesgo de CP. El discreto incremento no se constató en estudios de ex trabajadores ni de trabajadores en aplicaciones de FMA, a pesar de niveles de exposición comparables. Finalmente, existían posibles factores de confusión, como el tabaquismo o la exposición al asbesto de manera simultánea. Por este motivo, los autores consideraron que no existían evidencias suficientes como para poder atribuir una relación causal entre las lanas de vidrio y de roca y el CP. En el caso del mesotelioma pleural existe el único estudio que ha reportado un discreto aumento en el riesgo tras ajustarlo por la exposición al asbesto⁵¹. Sin embargo, la falta de un incremento de riesgo para esta enfermedad en los estudios de cohortes más potentes⁵² reduce su credibilidad.

Fibras cerámicas refractarias

Chiazze et al.⁴¹ realizaron un estudio caso-control en 45 hombres con CP de una cohorte de 2.933 trabajadores de una fábrica de filamento continuo de fibra de vidrio. Se valoró la exposición a fibras de vidrio, asbesto y FCR, entre otros. El riesgo de CP fue más bajo en expuestos a FCR en comparación con los controles. LeMasters et al.⁵³ publicaron en 2003 los resultados de un estudio de cohortes de 942 trabajadores expuestos a FCR entre 1952 y 1997. Los resultados de mortalidad en relación a enfermedades respiratorias fueron negativos. Cuando se compararon tasas de supervivencia en relación a la exposición acumulada a FRC, no se evidenció relación. No se constataron casos de mesotelioma. Este estudio, sin embargo, tuvo varias limitaciones. Por un lado la juventud de la cohorte, siendo la edad promedio de los trabajadores al final del seguimiento de 51 años y con un período de seguimiento promedio de 21 años; por otra parte el pequeño tamaño muestral, dado que el grupo de seguimiento estaba constituido por menos de 100 trabajadores.

Estudios sobre otras enfermedades respiratorias

Filamento continuo de fibra de vidrio y lanas minerales

Uno de los estudios más importantes fue el llevado a cabo en 1.089 trabajadores de 5 fábricas de fibra de vidrio y 2 de lanas minerales en Estados Unidos⁵⁴. A cada trabajador se le realizó un cuestionario respiratorio, pruebas funcionales respiratorias y radiografía de tórax. No encontraron en la población estudiada síntomas respiratorios ni repercusión funcional, pero sí una baja incidencia de pequeñas opacidades pulmonares inespecíficas a nivel radiológico. No obstante, al alargar el estudio e incluir más de 1.400 trabajadores y 300 controles, los investigadores concluyeron que no habían encontrado signos de afectación clínica, funcional ni tampoco radiológica⁵⁵. Existen casos aislados publicados de fibrosis pulmonar en personas expuestas a lanas de vidrio. Takahashi et al.⁵⁶ describieron el caso de un carpintero expuesto durante más de 40 años en una industria de lana de vidrio que presentaba

opacidades nodulares en la radiología de tórax de predominio bibasal, con fibrosis intersticial y detección de fibras de vidrio en la biopsia transbronquial. Guber et al.⁵⁷ notificaron el caso de un varón con fibrosis pulmonar, en cuya biopsia transbronquial y esputo inducido se aislaron fibras compatibles con lana de vidrio. En este caso el paciente había sido conductor de un autobús cuyo techo, aislado con lana de vidrio, se encontraba deteriorado y daba salida a fibras al interior del vehículo. En ambos casos se sugirió que las fibras de lana de vidrio podrían estar implicadas en el desarrollo de la enfermedad. Drent et al.^{58,59}, por otro lado, han descrito 14 casos de enfermedad granulomatosa pulmonar en expuestos a filamentos continuos y lanas minerales. Las características clínicas, radiológicas y del lavado broncoalveolar eran idénticas a las de la sarcoidosis, y en el estudio anatomopatológico se constataron granulomas. En 6 de los casos se detectaron FMA por microscopía electrónica. Los autores sugirieron que, en personas susceptibles, la exposición a estas FMA podría desencadenar una enfermedad granulomatosa similar a la sarcoidosis, como la producida también por la inhalación de polvo de ciertos metales, como el berilio o el aluminio. Un estudio en trabajadores de una fábrica de microfibras de vidrio constató un aumento de síntomas de asma en relación a la exposición, aunque al no ser estadísticamente significativo, los autores concluyeron que la muestra no permitía responder a la pregunta de si las microfibras de vidrio podían causar asma ocupacional⁶⁰. A destacar, además, que durante el proceso de fabricación en dicha fábrica se utilizaban agentes sensibilizantes como el formaldehído.

Fibras cerámicas refractarias

Se han realizado varios estudios que valoran el funcionalismo respiratorio y la radiología en trabajadores de FCR. Algunos de estos han constatado un descenso en la FVC y/o en el FEV1 en trabajadores fumadores y ex fumadores^{61,62}. Dado que los descensos en el FEV1 eran limitados a fumadores, se ha postulado que las fibras podrían contribuir al efecto del tabaco sobre el flujo aéreo⁶³. En 2011, McKay et al.⁶⁴ publicaron el resultado del seguimiento de 1.396 trabajadores y ex trabajadores durante un máximo de 17 años y no evidenciaron descenso de la función pulmonar consistente. En otro estudio de seguimiento no se observó descenso en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) en relación a la exposición⁶⁵. Respecto a los estudios radiológicos, Lockey et al.⁶⁶ realizaron un estudio longitudinal de seguimiento radiológico en 1.008 trabajadores de la fabricación de FCR. Evidenciaron cambios pleurales en el 2,7% de los trabajadores, principalmente placas pleurales, y observaron una asociación entre el nivel de exposición acumulada y la aparición de placas pleurales. El estudio europeo de Cowie et al.⁶⁵ también había constatado la aparición de placas pleurales en estos trabajadores pero su hallazgo no se relacionó con la intensidad de la exposición. En ninguno de los 2 estudios se demostró evidencia de enfermedad pulmonar parenquimatosa. A pesar de esto, en la mayoría de los estudios de cohortes en trabajadores en producción de FMA se han estimado niveles de exposición bajos, por lo que se considera que los estudios epidemiológicos podrían no haber detectado por este motivo casos de fibrosis pulmonar.

Nanofibras

Las nanopartículas se definen como partículas con una dimensión de 100 nanómetros o inferior. Existe una diversidad muy amplia de nanopartículas derivadas de elementos inorgánicos no metálicos como el carbono, el silicio o el boro; de elementos inorgánicos metálicos como el oro, la plata u otros óxidos metálicos; y de elementos orgánicos o biológicos como los liposomas o los virus. Mediante elementos inorgánicos no metálicos se constituyen nanotubos, y aunque los hay de diversos materiales, habitualmente el término «nanotubos» se aplica a los de carbono, dado que por

sus características físicas y químicas son los más desarrollados y utilizados. Los nanotubos de carbono (NTC) tienen una gran conductividad eléctrica, resistencia mecánica (se considera la fibra más resistente que se puede fabricar actualmente) y son enormemente estables térmicamente. Estas características únicas les hacen muy útiles para aplicaciones muy diversas, entre las que destacan la electrónica, la ingeniería industrial y la medicina, entre otros campos. Los NTC estructuralmente se pueden describir como hojas de grafito enrolladas en cilindros de una o varias capas de grosor. Van desde uno a varios nanómetros de ancho hasta varias micras de longitud, y esta relación amplitud/longitud les asemeja estructuralmente a otras fibras, como las de asbesto. La posibilidad de que la inhalación de NTC pudiera causar patología similar a la que produce el amianto ha despertado preocupación y en los últimos años se ha investigado su patogenicidad.

Nanotubos de carbono y enfermedad pulmonar intersticial difusa

Mientras los estudios mediante instilación intratraqueal y faríngea de NTC han evidenciado inflamación y fibrosis pulmonar⁶⁷⁻⁷¹, los realizados por vía inhalatoria han constatado lipoproteinos alveolar⁷² e inmunosupresión sistémica⁷³. Probablemente la cantidad y las características de los NTC depositados en el pulmón en función de la vía de administración explicaría estas diferencias⁷⁴. Estudios de administración vía intratraqueal o inhalatoria de NTC en animales han constatado también la aparición de granulomas en el parénquima pulmonar y en los ganglios linfáticos mediastínicos^{67,71,72,75}.

Nanotubos de carbono y enfermedad pleural

Se han realizado varios estudios experimentales con el fin de valorar el riesgo de desarrollo de mesotelioma tras la exposición a NTC. Los realizados por vía inhalatoria en ratones han evidenciado desarrollo de fibrosis pleural⁷⁶. Por vía intraperitoneal, varios estudios han mostrado aparición de inflamación y granulomas en la pleura^{77,78}, principalmente cuando se han administrado NTC de mayor longitud (una media de entre 20 y 100 μm)⁷⁷. Hasta el momento solo un estudio de administración intraperitoneal⁷⁹ y otro de administración intraescrotal⁸⁰ han evidenciado el desarrollo de mesotelioma. En el primero se administraron NTC micrométricos en una especie de ratón modificado genéticamente con predisposición a desarrollar cáncer. Los autores consideraron que se había demostrado la capacidad de los NTC de esta longitud de inducir mesotelioma, pero afirmaron que este resultado no se podía extrapolar a NTC de tamaño nanométrico. Este estudio, sin embargo, ha sido criticado por la utilización de este tipo de ratón, por el método de exposición inapropiado, por la dosis de exposición elevada, por la infraestimación del número de NTC y por la histología mal ilustrada^{81,82}. En el estudio de administración intraescrotal se utilizó el mismo tipo de NTC, las mismas dosis y se siguió el mismo método que en el de administración intraperitoneal, aunque en este caso los ratones utilizados no estaban modificados genéticamente. Posteriormente Muller et al.⁸³ realizaron otro estudio de administración intraperitoneal en ratones en que los NTC eran de longitud inferior a 1 μm de media, sin evidenciarse desarrollo de mesotelioma. Dados los resultados de estos estudios, y que es conocido que la facilidad de las fibras de asbesto para producir fibrosis y cáncer depende de su longitud, es fácil pensar que los CNT pudieran actuar de manera similar.

Nanotubos de carbono y asma alérgica

La instilación intratraqueal de NTC en ratones provocó la aparición de respuestas alérgicas a través de la activación de células B y la producción de IgE en ausencia de asma alérgica previa⁸⁴. Por

otro lado, también existen otros estudios en ratones que constatan que los NTC exacerban la inflamación de la vía aérea en ratones a los que se les había inducido previamente asma alérgica^{85,86}. Así, estos estudios llevan a pensar que los NTC podrían actuar como alérgenos por sí mismos y también exacerbar un asma previa. Aunque esto se ha observado en ratones, se desconoce si en humanos los NTC pueden desencadenar o exacerbar asma bronquial.

Nanotubos de carbono y genotoxicidad

La potencial genotoxicidad de los CNT es actualmente incierta, dado que las pruebas de las que se dispone actualmente para valorarla han mostrado resultados contradictorios y sugieren diferentes posibles mecanismos de acción⁸⁷. Además, se desconoce si las pruebas estándar que se utilizan, diseñadas para valorar químicos solubles, son igual de eficaces para testar la genotoxicidad de los nanomateriales.

Recomendaciones

La IARC, en 2002, consideró que no existían evidencias suficientes de carcinogenicidad en humanos del filamento continuo de fibra de vidrio, las lanas minerales y las FCR⁴. No obstante, subrayó que los estudios epidemiológicos tenían limitaciones que debían tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados, como la posibilidad de una mala valoración de la cantidad de exposición a las fibras, la dificultad en valorar los riesgos de los trabajadores expuestos a las fibras más duraderas, la dificultad para ajustar factores de confusión como el tabaquismo o la exposición al asbesto, o la limitación de estar expuestos una gran parte de los trabajadores a niveles bajos de fibras. También destacó que no existían datos sobre la repercusión de la exposición a FMA en trabajadores que no producen pero sí utilizan o realizan tareas de eliminación de estas fibras, por ejemplo en la construcción, y que pueden experimentar exposiciones en ocasiones más altas, aunque tal vez de manera más intermitente. Para la IARC, sin embargo, en animales de experimentación existe suficiente evidencia de que un grupo específico de fibras de vidrio como son la E y la 475, así como las FCR, son carcinogénicas. Para la lana de vidrio de aislamiento, la lana de roca, la lana de escoria y algunas fibras más biopersistentes como la fibra H, la evidencia de carcinogenicidad en animales de experimentación es limitada, mientras que para el filamento continuo de fibra de vidrio y para fibras menos biopersistentes no existe evidencia suficiente. Así pues, la IARC clasifica las fibras de vidrio de mención especial, como la E y la 475, y las FCR como posibles carcinógenos para humanos (grupo 2B), mientras que el filamento continuo de fibra de vidrio y las lanas de vidrio, roca y escoria son consideradas como no clasificables en relación a su carcinogenicidad en humanos (grupo 3).

En España, el Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo (INSHT) ha publicado la normativa para la determinación de fibras de amianto y otras fibras en aire mediante microscopía óptica de contraste de fases⁸⁸, y desde el año 2000 incorpora los valores límites ambientales (VLA) para las fibras diferentes al amianto en la lista de valores límites de exposición profesional para agentes químicos⁸⁹. Para las FCR y las fibras para usos especiales el límite de exposición profesional se considera de 0,5 fibras/cm³, y para la fibra de vidrio y la lana mineral, de 1 fibra/cm³. Aunque la exposición a las FMA durante su producción, uso y eliminación se cree que ha sido más alta en el pasado, los niveles actuales de exposición media son generalmente inferiores a 0,5 fibras respirables/cm³ (500.000 fibras respirables/m³) en un promedio de 8 h laborales. Se han medido niveles más altos, sin embargo, en la producción de fibras de vidrio de uso especial y de FCR, y en la instalación y retirada de ciertos aislamientos. Las concentraciones de FMA en el aire interior y exterior

en ambientes no ocupacionales son mucho menores⁹⁰⁻⁹². Además del control de los VLA para la protección de los trabajadores, existen también recomendaciones sobre la seguridad en la utilización de FMA, como las publicadas por la Organización Internacional del Trabajo⁹³.

En cuanto a las nanofibras, los sistemas convencionales de detección de fibras, como los que se utilizan para el amianto o las FMA, no han demostrado ser prácticos para su detección y no existen consensos internacionales sobre técnicas de medición de nanopartículas en el lugar de trabajo. Además, actualmente tampoco se conocen los niveles a los que estas nanofibras tienen efectos adversos sobre la salud, por lo que no existen límites específicos de exposición. En situaciones de producción a pequeña escala se ha desarrollado una metodología simplificada de valoración cualitativa del riesgo de exposición a nanopartículas que permite tomar decisiones sobre las medidas preventivas necesarias⁹⁴. El INSHT ha publicado también notas técnicas con recomendaciones sobre el control de la exposición a nanopartículas, utilizando esta metodología simplificada^{95,96}.

Conclusiones

Aunque en estudios de experimentación en roedores la administración intraperitoneal de elevadas concentraciones de lanas minerales ha provocado el desarrollo de mesoteliomas, varios estudios de administración por vía inhalada no han constatado la aparición de neoplasias. Los estudios epidemiológicos en trabajadores expuestos a filamentos continuos de fibra de vidrio y lanas minerales tampoco han aportado evidencia consistente de asociación entre la exposición a estas fibras y riesgo para cáncer de pulmón o mesotelioma. Una excepción son las fibras de vidrio más biopersistentes, como la E y la 475, que sí han demostrado en estudios de administración intrapleural e inhalada el desarrollo de mesoteliomas y, en el caso de la E, de cáncer de pulmón. Por estos motivos, el filamento continuo de fibra de vidrio y las lanas minerales se consideran no clasificables en relación a su carcinogenicidad en humanos, mientras que las fibras de vidrio más biopersistentes, como la E y la 475, se consideran como posibles carcinógenos.

En cuanto al desarrollo de fibrosis pulmonar, los estudios en animales de experimentación mediante inhalación de lana de vidrio no han constatado su aparición, aunque en los de lana de roca sí han evidenciado una mínima fibrosis. Se han descrito casos aislados de fibrosis pulmonar en trabajadores expuestos a fibra de vidrio, así como casos de enfermedad granulomatosa similar a la sarcoidosis en expuestos a distintas lanas minerales.

Respecto a las FCR, la información de que se dispone es más confusa. En estudios de experimentación se ha observado la inducción de mesoteliomas tras la administración intraperitoneal, así como fibrosis y tumores tras la inhalación de elevadas concentraciones de FCR, pero su interpretación es difícil debido al fenómeno *lung overload*. Estudios epidemiológicos han observado la aparición de placas pleurales en trabajadores expuestos, pero no han detectado otro tipo de enfermedades como fibrosis intersticial, cáncer pulmonar o mesotelioma. Sin embargo, los resultados de los estudios epidemiológicos con FCR se consideran limitados, y dado que el asbesto induce placas pleurales pero también mesotelioma pleural, existe preocupación sobre la posibilidad que las FCR puedan causar este tipo de tumor. Por estas razones actualmente se considera a las FCR como posibles carcinógenos para humanos. En los últimos años se han desarrollado programas de control de exposición a FCR, pero pueden darse situaciones de exposición a elevadas concentraciones menos controladas, como en tareas de demolición, donde también es importante una adecuada protección respiratoria y un seguimiento adecuado de los trabajadores.

Los NTC han demostrado producir en ratones respuestas inflamatorias, inmunes, fibrogénicas y granulomatosas en función de la

cantidad de nanofibras y la vía de administración. Los NTC inhalados parecen no producir fibrosis pulmonar, a diferencia de los administrados por vía intratraqueal o faríngea, aunque sí fibrosis pleural. Se han realizado varios estudios para valorar la posibilidad de que los NTC pudieran inducir mesoteliomas, y únicamente en 2 de ellos se ha evidenciado esta posibilidad, aunque solo tras la administración de NTC característicamente largos, micrométricos, uno por vía intraperitoneal y el otro por vía escrotal. Se precisan, por tanto, más estudios para valorar el riesgo de los NTC de desarrollar fibrosis y neoplasias pulmonares. Hasta que las propiedades biológicas y carcinogénicas de las nanopartículas no estén completamente valoradas deberán adoptarse medidas para tener un buen control de la exposición a estos nanomateriales fibrosos, especialmente los de mayor longitud y biopersistencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Mostramos nuestro agradecimiento al Dr. Ramon Magarolas y al Sr. Xavier Guardino por la revisión científica del artículo.

Bibliografía

- Bernstein DM. Synthetic vitreous fibers: a review toxicology, epidemiology and regulations. *Crit Rev Toxicol.* 2007;37:839-86.
- World Health Organization. Man-Made Mineral Fibres. Environmental Health Criteria 77. International programme on chemical safety. Ginebra. 1998 [consultado 30 May 2012] Disponible en: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc77.htm>
- Mast RW, Maxim LD, Utell MJ, Walker AM. Refractory ceramic fiber: toxicology, epidemiology, and risk analyses—A review. *Inhal Toxicol.* 2000;12:359-99.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Man-Made Vitreous Fibres, 81. Lyon, France: IARC; 2002.
- Sueiro A, Sobradillo V, Xaubet A, Álvarez C, Serrano E, De la Peña E, et al. Fibras minerales artificiales y enfermedad respiratoria. *Arch Bronconeumol.* 1996;32:403-9.
- Stanton MF, Layard M, Tegeris A, Miller E, May M, Morgan E, et al. Relation of particle dimension to carcinogenicity in amphibole asbestoses and other fibrous minerals. *J Natl Cancer Inst.* 1981;67:965-75.
- Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF. Long-term health effects in hamsters and rats exposed chronically to manmade vitreous fibers. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:731-54.
- Roller M, Pott F, Kamino K, Althoff GH, Bellmann B. Results of current intraperitoneal carcinogenicity studies with mineral and vitreous fibre fibers. *Exp Toxicol Pathol.* 1996;48:3-12.
- Institute of Medicine, National Research Council. A review of the NIOSH Roadmap for Research on Asbestos Fibers and Other Elongate Mineral Particles. Washington, DC: The National Academies Press. 2009 [consultado 30 May 2012] Disponible en: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=12697&page=54
- Gross P, de Treville RTP, Cralley LJ, Granquist WT, Pundsak FL. The pulmonary response to fibrous dust of diverse compositions. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1970;31:125-32.
- Lee KP, Barras CE, Griffith FD, Waritz RS, Lapin CA. Comparative pulmonary responses to inhaled inorganic fibers with asbestos and fiberglass. *Environ Res.* 1981;24:167-91.
- Wagner JC, Berry GB, Hill RJ, Munday DE, Skidmore JW. Animal experiments with MMM(V)F-effects of inhalation and intrapleural inoculation in rats. En: Biological effects of manmade mineral fibres, vol. 2. Proceedings of a WHO/IARC conference. Copenhagen: World Health Organization; 1984. pp. 209-233.
- McConnell, Wagner JC, Skidmore JW, Moore JA. A comparative study of the fibrogenic and carcinogenic effects of UICC Canadian chrysotile B asbestos and glass microfibre (JM 100). En: Biological effects of manmade mineral fibres, vol 2. Proceedings of a WHO/IARC conference. Copenhagen: World Health Organization; 1984. p. 234-52.
- Le Bouffant L, Daniel H, Henin JP, Martin JC, Normand C, Tichoux G, et al. Experimental study on long-term effects of inhaled MMMF on the lungs of rats. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:765-90.
- Muhle H, Pott F, Bellmann B, Takenaka S, Ziem U. Inhalation and injection experiments in rats to test the carcinogenicity of MMMF. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:755-64.
- Hesteborg TW, Hart GA, Bunn WB. In vitro toxicology of fibers: mechanistic studies and possible use for screening assays. En: Warheit D, editor. *Fiber toxicology*. New York: Academic Press; 1993. p. 139-70.

17. Hesterberg TW, McConnell EE, Miiller WC, Chevalier J, Everitt J, Thevenaz P, et al. Use of lung toxicity and lung particle clearance to estimate the maximum tolerated dose (MTD) for a fiber glass chronic inhalation study in the rat. *Fundam Appl Toxicol.* 1996;32:31–44.
18. Hesterberg TW, Axten C, McConnell EE, Oberdörster G, Everitt J, Miiller WC, et al. Chronic inhalation study of fiber glass and amosite asbestos in hamsters: twelve-month preliminary results. *Environ Health Perspect.* 1997;105 Suppl. 5:1223–9.
19. Cullen RT, Searl A, Buchanan D, Davis JM, Miller BG, Jones AD. Pathogenicity of a special-purpose glass microfiber (E glass) relative to another glass microfiber and amosite asbestos. *Inhal Toxicol.* 2000;12:959–77.
20. McConnell EE, Kamstrup O, Musselman R, Hesterberg TW, Chevalier J, Miiller WC. Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats. *Inhal Toxicol.* 1994;6:571–614.
21. Kamstrup O, Ellehaug A, Chevalier J, Davis JM, McConnell EE, Thévenaz P. Chronic inhalation studies of two types of stone wool fibers in rats. *Inhal Toxicol.* 2001;13:603–21.
22. Kamstrup O, Ellehaug A, Collier CG, Davis JM. Carcinogenicity studies after intraperitoneal injection of two types of stone wool fibres in rats. *Ann Occup Hyg.* 2002;46:135–42.
23. Davis JMG, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Wright A. The pathogenicity of fibrous ceramic aluminum silicate glass administered to rats by inhalation or peritoneal injection. *Biological Effects of Man-Made Mineral Fibers, 2.* Copenhagen: World Health Organization Regional Office for Europe; 1984. p. 203–322.
24. Smith DM, Ortiz LW, Archuleta RF, Johnson NF. Long term health effects in hamsters and rats exposed chronically to man made vitreous fibers. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:731–43.
25. Mast RW, McConnell EE, Anderson R, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, et al. Studies on the chronic toxicity (inhalation) of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol.* 1995;7:425–67.
26. Mast RW, McConnell EE, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Thevenaz P, et al. Multiple-dose chronic inhalation toxicity study of size-separated kaolin refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal Toxicol.* 1995;7:469–502.
27. McConnell EE, Mast RW, Hesterberg TW, Chevalier J, Kotin P, Bernstein DM, et al. Chronic inhalation toxicity study of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal Toxicol.* 1995;7:503–32.
28. Mast RW, Yu CP, Oberdörster G, McConnell EE, Utell MJ. A retrospective review of the carcinogenicity of refractory ceramic fiber in two chronic Fischer 344 rat inhalation studies: an assessment of the MTD and implications for risk assessment. *Inhal Toxicol.* 2000;12:1141–72.
29. Marchant GE, Amen MA, Bullock CH, Carter CM, Johnson KA, Reynolds JW, et al. Synthetic vitreous fiber (SVF) occupational exposure database: implementing the SVF Health and Safety Partnership Program. *Appl Occup Environ Hyg.* 2002;17:276–85.
30. Brown RC, Bellmann B, Muhle H, Davis JMG, Maxim LD. Survey of the biological effects of refractory ceramic fibres: overload and its possible consequences. *Ann Occup Hyg.* 2005;49:295–307.
31. IARC. Workshop on mechanisms of fibre carcinogenesis and assessment of chrysotile asbestos substitutes. Lyon: World Health Organization; 2005.
32. Hesterberg TW, Barrett JC. Dependence of asbestos- and mineral dust-induced transformation of mammalian cells in culture on fiber dimension. *Cancer Res.* 1984;44:2170–80.
33. Poole A, Brown RC, Rood AP. The in vitro activities of a highly carcinogenic mineral fibre—potassium octatitanate. *Br J Exp Pathol.* 1986;67:289–96.
34. Sincock A, Seabright M. Induction of chromosome changes in Chinese hamster cells by exposure to asbestos fibers. *Nature.* 1975;257:56–8.
35. Oshimura M, Hesterberg TW, Tsutsui T, Barrett JC. Correlation of asbestos-induced cytogenetic effects with cell transformation of Syrian hamster embryo cells in culture. *Cancer Res.* 1984;44:5017–22.
36. Enterline PE, Marsh GM, Henderson V, Callahan C. Mortality update of a cohort of US man-made mineral fibre workers. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:625–56.
37. Simonato L, Fletcher AC, Cherrie JW, Andersen A, Bertazzi P, Charnay N, et al., The International Agency for Research on Cancer. Historical cohort study of MMMF production workers in seven European countries: extension of the follow-up. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:603–23.
38. Marsh GM, Enterline PE, Stone RA, Henderson VL. Mortality among a cohort of US man-made mineral fiber workers: 1985 follow-up. *J Occup Med.* 1990;32:594–604.
39. Marsh GM, Youk AO, Stone RA, Buchanich JM, Gula MJ, Smith TJ, et al. Historical cohort study of US man-made vitreous fiber production workers. I. 1992 fiberglass cohort follow-up: Initial findings. *J Occup Environ Med.* 2001;43:741–56.
40. Boffetta P, Saracci R, Andersen A, Bertazzi PA, Chang-Claude J, Cherrie J, et al. Cancer mortality among man-made vitreous fibre production workers. *Epidemiology.* 1997;8:259–68.
41. Chiazze L, Watkins DK, Fryar C. Historical cohort mortality study of a continuous filament fiberglass manufacturing plant. I. White men. *J Occup Environ Med.* 1997;39:432–41.
42. Shannon HS, Jamieson E, Julian JA, Muir DCF. Mortality of glass filament (textile) workers. *Br J Ind Med.* 1990;47:533–6.
43. Stone RA, Youk AO, Marsh GM, Buchanich JM, McHenry MB, Smith TJ. Historical cohort study of US manmade vitreous fiber production workers. IV. Quantitative exposure response analysis of the nested case-control study of respiratory system cancer. *J Occup Environ Med.* 2001;43:779–92.
44. Boffetta P, Andersen A, Hansen J, Olsen JH, Plato N, Teppo L, et al. Cancer incidence among European man-made vitreous fibre production workers. *Scand J Work Environ Health.* 1999;25:222–6.
45. Cherrie J, Dodgson J. Past exposures to airborne fibers and other potential risk factors in the European man-made mineral fiber production industry. *Scand J Work Environ Health.* 1986;12 Suppl. 1:26–33.
46. Gardner MJ, Magnani C, Pannett B, Fletcher AC, Winter PD. Lung cancer among glass fibre production workers: A case-control study. *Br J Ind Med.* 1988;45:613–8.
47. Marsh GM, Stone RA, Youk A, Smith T, Quinn N, Henderson V, et al. Mortality among United States rock wool and slag wool workers: 1989 update. *J Occup Health Safety Aust N Z.* 1996;12:297–312.
48. Kjaerheim K, Boffetta P, Hansen J, Cherrie J, Chang-Claude J, Eilber U, et al. Lung cancer among rock and slag wool production workers. *Epidemiology.* 2002;13:445–53.
49. Berrigan D. Respiratory cancer and exposure to man-made vitreous fibers: a systematic review. *Am J Ind Med.* 2002;42:354–62.
50. Lipworth L, La Vecchia C, Bosetti C, McLaughlin JK. Occupational exposure to rock wool and glass wool and risk of cancers of the lung and the head and neck: a systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2009;51:1075–87.
51. Rödelspäcker K, Jöckel KH, Pohlmann H, Römer W, Woitowitz HJ. Asbestos and man-made vitreous fibers as risk factors for diffuse malignant mesothelioma: results from a German hospital-based case-control study. *Am J Ind Med.* 2001;39:262–75.
52. Marsh GM, Gula MJ, Youk AO, Buchanich JM, Churg A, Colby TV. Historical cohort study of US manmade vitreous fiber production workers: II. Mortality from mesothelioma. *J Occup Environ Med.* 2001;43:757–66.
53. LeMasters GK, Lockey JE, Yiin JH, Hilbert TJ, Levin LS, Rice CH. Mortality of workers occupationally exposed to refractory ceramic fibers. *J Occup Environ Med.* 2003;45:440–50.
54. Weill H, Hughes JM, Hammad YY, Glindmeyer 3rd HW, Sharon G, Jones RN. Respiratory health in workers exposed to man-made vitreous fibers. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128:104–12.
55. Hughes JM, Jones RN, Glindmeyer HW, Hammad YY, Weill H. Follow up study of workers exposed to man made mineral fibres. *Br J Ind Med.* 1993;50:658–67.
56. Takahashi T, Munakata M, Takekawa H, Homma Y, Kawakami Y. Pulmonary fibrosis in a carpenter with long-lasting exposure to fiberglass. *Am J Ind Med.* 1996;30:596–600.
57. Guber A, Lerman S, Lerman Y, Ganor E, Trajber I, Edelstein E, et al. Pulmonary fibrosis in a patient with exposure to glass wool fibers. *Am J Ind Med.* 2006;49:1066–9.
58. Drent M, Bomans PH, Van Suylen RJ, Lamers RJ, Bast A, Wouters EF. Association of man-made mineral fibre exposure and sarcoid-like granulomas. *Respir Med.* 2000;94:815–20.
59. Drent M, Kessels BL, Bomans PH, Wagenaar SS, Henderson RF. Sarcoid-like lung granulomatosis induced by glass fibre exposure. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2000;17:86–7.
60. Sripaiboonkij P, Sripaiboonkij N, Phanprasit W, Jaakkola MS. Respiratory and skin health among glass microfiber production workers: a cross-sectional study. *Environ Health.* 2009;8:36.
61. LeMasters GK, Lockey JE, Levin LS, McKay RT, Rice CH, Horvath EP, et al. An industry-wide pulmonary study of men and women manufacturing refractory ceramic fibers. *Am J Epidemiol.* 1998;148:910–9.
62. Trethowan WN, Burge PS, Rossiter CE, Harrington JM, Calvert IA. Study of the respiratory health of employees in seven European plants that manufacture ceramic fibers. *Occup Environ Med.* 1995;52:97–104.
63. Burge PS, Calvert IA, Trethowan WN, Harrington JM. Are the respiratory health effects found in manufacturers of ceramic fibers due to the dust rather than the exposure to fibers? *Occup Environ Med.* 1995;52:105–9.
64. McKay RT, LeMasters GK, Hilbert TJ, Levin LS, Tice CH, Borton EK, et al. A long term study of pulmonary function among US refractory ceramic fiber workers. *Occup Environ Med.* 2011;68:89–95.
65. Cowie HA, Wild P, Beck J, Auburtin G, Piekarski C, Massin N, et al. An epidemiological study of the respiratory health of workers in the European refractory ceramic fibre (RCF) industry. *Occup Environ Med.* 2001;58:800–10.
66. Lockey JE, LeMasters GK, Levin L, Rice C, Yiin J, Reutman S, et al. A longitudinal study of chest radiographic changes of workers in the refractory ceramic fiber industry. *Chest.* 2002;121:2044–51.
67. Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci.* 2004;77:126–34.
68. Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI, et al. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2005;289:698–708.
69. Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GA, Webb TR. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. *Toxicol Sci.* 2004;77:117–25.
70. Mangum JB, Turpin EA, Antao-Menezes A, Cesta MF, Bermudez E, Bonner JC. Single-walled carbon nanotube (SWCNT)-induced interstitial fibrosis in the lungs of rats is associated with increased levels of PDGF mRNA and the formation of unique intercellular carbon structures that bridge alveolar macrophages in situ. *Part Fibre Toxicol.* 2006;3:15.
71. Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M, et al. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;207:221–31.

72. Ma-Hock L, Treumann S, Strauss V, Brill S, Luiz F, Mertler M, et al. Inhalation toxicity of multiwall carbon nanotubes in rats exposed for 3 months. *Toxicol Sci.* 2009;112:468–81.
73. Mitchell LA, Gao J, Wal RV, Cigliotti A, Burchiel SW, McDonald JD. Pulmonary and systemic immune response to inhaled multi-walled carbon nanotubes. *Toxicol Sci.* 2007;100:203–14.
74. Li JG, Li WX, Xu JY, Cai XQ, Liu RL, Li YJ, et al. Comparative study of pathological lesions induced by multi-walled carbon nanotubes in lungs of mice by intratracheal instillation and inhalation. *Environ Toxicol.* 2007;22:415–21.
75. Pauluhn J. Subchronic 13-week inhalation exposure of rats to multi-walled carbon nanotubes: toxic effects are determined by density of agglomerate structures, not fibrillar structures. *Toxicol Sci.* 2010;113:226–42.
76. Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, Shipley-Phillips JK, Everitt J, Tewksbury EW, et al. Inhaled multi-walled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nat Nanotechnol.* 2009;4:747–51.
77. Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WA, Seaton A, et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol.* 2008;3:423–8.
78. Varga C, Szendi K. Carbon nanotubes induce granulomas but not mesotheliomas. *In Vivo.* 2010;24:153–6.
79. Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, et al. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci.* 2008;33:105–16.
80. Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, et al. Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multi-wall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. *J Toxicol Sci.* 2009;34:65–76.
81. Ichihara G, Castranova V, Tanioka A, Miyazawa K. Re: Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci.* 2008;33:381–2.
82. Donaldson K, Stone V, Seaton A, Tran L, Aitken R, Re Poland C. Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci.* 2008;33:385.
83. Muller J, Delos M, Panin N, Rabolli V, Huaux F, Lison D. Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-year bioassay in the peritoneal cavity of the rat. *Toxicol Sci.* 2009;110:442–8.
84. Park EJ, Cho WS, Jeong J, Yi J, Choi K, Park K. Pro-inflammatory and potential allergic responses resulting from B cell activation in mice treated with multi-walled carbon nanotubes by intratracheal instillation. *Toxicology.* 2009;259:113–21.
85. Ryman-Rasmussen JP, Tewksbury EW, Moss OR, Cesta MF, Wong BA, Bonner JC. Inhaled multi-walled carbon nanotubes potentiate airway fibrosis in murine allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009;40:349–58.
86. Inoue K, Koike E, Yanagisawa R, Hirano S, Nishikawa M, Takano H. Effects of multi-walled carbon nanotubes on a murine allergic airway inflammation model. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2009;237:306–16.
87. Aschberger K, Johnston HJ, Stone V, Aitken RJ, Hankin SM, Peters SA, et al. Review of carbon nanotubes toxicity and exposure—appraisal of human health risk assessment based on open literature. *Crit Rev Toxicol.* 2010;40:759–90.
88. <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/MetodosAnalisis/Ficheros/MA/MA.051.A04.pdf> [consultado 30 May 2012].
89. http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/Valores_Limite/limites2011/Limites2011web.pdf [consultado 30 May 2012].
90. Tiesler H, Telchert U, Draeger U. Studies on the fiber dust exposition at building sites caused by insulation. *Atmospheric Env.* 1990;24:143–6.
91. Dodgson J, Cherrie J, Groat S. Estimates of past exposure to respirable man-made mineral fibres in the European insulation wool industry. *Ann Occup Hyg.* 1987;31:567–82.
92. Bignon J, Dufour G, Billon-Galland MA, Guadichet A, De Cremoux H, Brochard P. Indoor pollution by mineral fibers. En: Bieva CJ, Courtois Y, Govaerts M, editores. Present, future of indoor air quality. Ginebra: Elsevier Science Publishers; 1989. p. 347–53.
93. <http://www.ilo.org/public/spanish/standards/relm/gb/docs/gb277/pdf/stm-6a2.pdf> [consultado 30 May 2012].
94. Paik SY, Zalk DM, Swuste P. Application of a pilot control banding tool for risk assessment and control of nanoparticle exposures. *Ann Occup Hyg.* 2008;52:419–28.
95. <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/786a820/797%20web.pdf> [consultado 30 May 2012].
96. <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/FichasTecnicas/NTP/Ficheros/821a921/877w.pdf> [consultado 30 May 2012].