

Efectos sobre la salud de la exposición laboral al cromo y sus compuestos: revisión sistemática

Andrea Domingo-Pueyo^a, Javier Sanz-Valero^a, Carmina Wanden-Berghe^b

Recibido: 24 de octubre de 2013

Aceptado: 20 de mayo de 2014

doi: 10.12961/apr.2014.17.3.03

RESUMEN

Objetivos: Revisar la literatura científica sobre los problemas de salud derivados de la exposición laboral a cromo y sus compuestos.

Método: Revisión sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos MEDLINE (PubMed), EMBASE, Web of Knowledge, Cochrane Library Plus y LILACS hasta enero de 2013. Los términos utilizados, como descriptores y texto libre, fueron: "Chromium", "Chromium Compounds", "Occupational Exposure" y "Occupational Diseases". Se completó la búsqueda con una revisión de la bibliografía de los artículos seleccionados.

Resultados: Se recuperaron 227 referencias, de las que se pudieron recuperar a texto completo 22 artículos tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. De ellos ocho estudios describen alteraciones genéticas, un estudio alteraciones en la reproducción masculina, cuatro alteraciones respiratorias, siete cáncer y dos dermatitis. El agente asociado con mayor frecuencia a los efectos sobre la salud fue el cromo hexavalente.

Conclusión: La exposición laboral al cromo y sus derivados se ha asociado con efectos sobre la salud de gravedad diversa, y por ello se deben emplear medidas de seguridad adecuadas en el entorno laboral con el fin de minimizar dicha exposición y por consiguiente disminuir el número de patologías asociadas. Sería recomendable establecer límites de exposición más restrictivos para este agente, basados en criterios de salud.

PALABRAS CLAVE: Cromo; Compuestos del cromo; Exposición profesional; Enfermedades profesionales.

EFFECTS OF OCCUPATIONAL EXPOSURE TO CHROMIUM AND ITS COMPOUNDS: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Objectives: To review the scientific literature on the health effects of exposure to chromium and chromium compounds on workers.

Methods: A systematic review of the scientific literature contained in the MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Web of Knowledge, Cochrane Library Plus and LILACS databases through January 2013. The terms searched for, both as subject headings and in free text, were: "chromium", "chromium compounds", "occupational exposure" and "occupational diseases". The search was completed through additional review of the bibliographic references included in the selected papers.

Results: We recovered 227 references, from which we selected 22 articles after applying inclusion and exclusion criteria. Of these, genetic alterations were examined in eight studies; in one study, alterations in male reproduction; in four

^a Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología de la Universidad Miguel Hernández de Elche, Alicante (España).

^b Hospital General de Alicante (España).

Correspondencia:

Dr. Javier Sanz-Valero

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.

Campus de Sant Joan d'Alacant. Universidad Miguel Hernández.

E-mail: jsanz@umh.es

Tel. +34 666 840 787

studies, respiratory alterations; in seven studies, cancer; and in two studies, dermatitis. Hexavalent chromium was the agent most frequently associated with the described health effects.

Conclusions: Occupational exposure to chromium and chromium derivatives is associated with human health effects of varying severity. This is why adequate control measures should be implemented in the workplace to minimize exposure and diminish the number of associated diseases. More restrictive exposure limits for this agent, based on health criteria, should be established in the future.

KEYWORDS: Chromium; Chromium compounds; Occupational Exposure; Occupational Disease.

INTRODUCCIÓN

En el año 2012, China superó a Sudáfrica como primer productor de ferro-cromo, fabricando un total de 3,12 millones de toneladas (el 33% del total mundial). La producción China de esta aleación se basó primordialmente en la importación de la materia prima, el cromo, desde la propia Sudáfrica, aunque también de países como Kazajstán, Omán, Zimbabue, Turquía, Albania, Pakistán y Filipinas¹. En América Latina los principales productores son Brasil y Cuba².

Actualmente, la mayor cantidad de cromo se consume en la industria metalúrgica para la producción de los aceros inoxidables. La adición de cromo le confiere tenacidad, dureza así como resistencia a la oxidación, corrosión, abrasión, ataque químico, paso de la corriente y descomposición por temperaturas elevadas. En la industria de los refractarios, se utiliza para el revestimiento de hornos y en la industria química en la elaboración de tintes, curtientes, lixiviadores y agentes oxidantes². El cromo hexavalente (CrVI) se clasificó como carcinógeno tipo I por la Internacional Agency for Research on Cancer (IARC) en 1996³.

Las vías principales de exposición humana al cromo se derivan de su presencia como contaminante ambiental en agua, aire, suelo, alimentos y tabaco⁴. En el ámbito laboral, la exposición es fundamentalmente en forma de polvo metálico (con contenido en óxido de cromo, sulfato crómico, trióxido crómico, ácido crómico y dicromatos) que en función del tiempo de exposición, la forma físico-química del compuesto y las condiciones de trabajo, puede producir diferentes efectos sobre la salud. Se consideran como ocupaciones de riesgo, expuestas a estos agentes, a los trabajadores de la construcción⁵, productores de acero y soldadores^{6,7}, cromadores y trabajadores de galvanoplastias⁸, así como fabricantes de pigmentos, aunque también otras profesiones como los técnicos dentistas³, se ven afectados.

La legislación vigente respecto al uso del cromo en la actividad profesional en España, viene regulada por el Real Decreto 374/2001⁹ y por el Real Decreto 665/1997¹⁰, modificado por los Reales Decretos 1124/2000¹¹, y 349/2003 de 21 de marzo¹², y por el Real Decreto 1436/2010, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas¹³.

Los valores límites de referencia para la exposición laboral al cromo¹⁴, oscilan, en función del derivado crómico, entre 0,001 y 0,05 mg/m³. En el caso del cemento, las exigencias

vienen reguladas por el Real Decreto 956/2008, y limita la concentración del Cr (VI) al 0,0002% de su peso seco¹⁵.

El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura científica sobre los efectos en la salud de los trabajadores derivados de la exposición a cromo y sus compuestos.

MÉTODOS

La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: MEDLINE (vía PubMed), EMBASE, ISI-Web of Knowledge (*Institute for Scientific Information*), Cochrane Library Plus y Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS). Para definir los términos de la búsqueda se empleó el MeSH (thesaurus desarrollado por la U.S. National Library of Medicine), considerándose adecuados "Chromium", "Chromium Compounds", "Occupational Exposure" y "Occupational Diseases", como descriptores y en formato texto en el título y resumen. La ecuación de búsqueda final para su empleo en MEDLINE/PubMed quedó como sigue: ("Chromium" [Mesh] OR "Chromium" [Title/Abstract] OR "Chromium Compounds" [Mesh] OR "Chromium Compounds" [Title/Abstract]) AND ("Occupational Exposure" [Mesh] OR "Occupational Exposure" [Title/Abstract] OR "Occupational Diseases" [Mesh] OR "Occupational Diseases" [Title/Abstract]). Se utilizaron los filtros (límites): "humanos" y "adultos (19 y más años)". Esta misma estrategia se adaptó a las características de cada una del resto de bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó desde la primera fecha disponible, de acuerdo a las características de cada base de datos, hasta enero de 2013. La búsqueda se completó con el examen del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

Se seleccionaron para su revisión los artículos que cumplieron los siguientes criterios: adecuarse a los objetivos de la búsqueda, presentar resultados de estudios observacionales, estar publicados en revistas revisadas por pares, posibilidad de recuperar el texto completo del trabajo, e idioma de publicación inglés, portugués o castellano. Se excluyeron los artículos que no aportaban información empírica sobre los efectos para la salud humana de la exposición laboral al cromo y sus derivados y los que estudiaban población menor de 19 años.

La selección de los artículos pertinentes se realizó de forma independiente por dos de los autores de la presente revisión (ADP y JSV). Para dar por válida la inclusión de los artículos se estableció que la valoración de la concordancia entre estos dos autores (índice Kappa) debía ser superior a 0,80¹⁶. Siempre que se cumpliera esta condición, las posibles discordancias se solucionarían mediante la consulta a la tercera autora (CWB) y posterior consenso entre los autores.

Para valorar la calidad de los artículos seleccionados se utilizaron las directrices para la publicación de estudios observacionales STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) [<http://www.strobe-statement.org/>]¹⁷, que contiene un listado de 22 aspectos esenciales que deben describirse en la publicación de estos estudios. Para cada artículo seleccionado se asignó un punto por cada ítem presente (en caso de no ser aplicable no puntuaba). Cuando un ítem estaba compuesto por varios puntos, estos se evaluaron de forma independiente, dándole el mismo valor a cada uno de ellos y posteriormente se realizó un promedio (siendo éste el re-

sultado final de ese ítem), de tal forma que en ningún caso se pudiera superar la puntuación de un punto por ítem.

El control de la información extraída de los estudios revisados se realizó mediante tablas de doble entrada que permitían la detección de los errores y la corrección mediante nueva consulta de los originales. Los estudios se agruparon según las variables a estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes datos: primer autor de la referencia bibliográfica y año de publicación, diseño del estudio, país donde se realizó el estudio, agente(s) de exposición, población de estudio, tiempo de exposición, mediciones, alteración relacionada con la exposición y resultado principal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Con los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 227 referencias, de las que tras depurar los duplicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión (Figura 1), fue posible recuperar a texto completo 22 artículos^{5,7,8,18-36} (Tabla 1),

Tabla 1. Características y resultados principales de los estudios seleccionados en la revisión sobre efectos de la exposición laboral al cromo y sus compuestos

Autor	Periodo y localización del estudio	Agente (exposición)	Ocupación	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Resultados principales
Halasova et al., 2012 ³²	No consta	Cromo VI	Trabajadores del acero y soldadores	10,2 ± 1,67 años.	Alteraciones genéticas	Aunque no haya un aparente incremento en el daño cromosomal en soldadores expuestos a cromo, los genes de reparación pueden ser susceptibles de sufrir efectos adversos producidos por él. Una aberración cromosómica-sangre: r:0,28 (p=0,01)
Zhang et al., 2011 ²⁴	2009-2010 China	Cromo VI	Trabajadores de galvanoplastias	Mediana= 5,3 (0,5-23 años).	Alteraciones genéticas	DNA% cruda= 3,69(0,65-16,20); p<0,001
Hara et al., 2010 ⁸	1976-2003 Japón	H ₂ CrO ₄	Cromadores	Período de seguimiento: 27 años. Exposición ≥ 6 meses. 26.000 personas-años de observación (1.700 personas-años más en cromadores).	Cáncer	Exposición al cromo aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón (SMR=1,46; Observaciones=28; IC _{95%} 0,98-2,04), tumor cerebral (SMR= 9,14; Observaciones= 3; IC _{95%} = 1,81-22,09) y linfoma maligno (SMR=2,84; Observaciones=6; IC _{95%} = 1,05-5,51). En el primer periodo de seguimiento (1976-1989) SMR para cáncer de pulmón = 1,98; IC _{95%} = 1,00-3,29. Para el segundo periodo de seguimiento (1990-2003) SMR para tumor cerebral= 9,96; IC _{95%} = 1,03-28,09
Balachandar et al., 2010 ²³	Fechas no constan India	Cromo VI (>8h/día)	Curtidores	Casos expuestos directamente: 0-25 años Casos expuestos indirectamente: 30-80 años	Alteraciones genéticas	Linfocitos mononucleados en casos con exposición directa (11-15 años)= 18,69 ± 7,39; p<0,05. Mayor tiempo de exposición, mayor número de aberraciones cromosómicas (p<0,05) y linfocitos mononucleados (p<0,05). Edad dependiente.

Autor	Periodo y localización del estudio	Agente (exposición)	Ocupación	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Resultados principales
Beveridge et al., 2010 ²⁷	Estudio I: 1979-1986; Estudio II: 1996-2001 Canadá	Níquel, Cromo VI y Cadmio	Trabajadores de láminas metálicas, pintores de la construcción, mecánicos, procesadores de plásticos, pintura, impresión y mantenimiento de vehículos y otros	No consta	Cáncer	OR _{total} =1,1; IC95% 0,9-1,5 En no fumadores: OR =2,4 IC95% (1,2-4,8)
Chou et al., 2008 ⁵	2003-2004 Taiwán	a) Cromo VI b) Cromo VI + sulfato de hierro	Trabajadores de la construcción	a) 25,1 años; SEM :1,9años b) ≥3 meses.	Dermatitis	Disminución de la concentración de cromo en orina $p<0,05$ al añadir sulfato de hierro, pero no disminuye la dermatitis. Sólo significativo en individuos con dermatitis en 2003 y en 2004 ($p<0,001$). Concentración de cromo en orina relacionada con dermatitis en manos ($79,9 \pm 10,7 \mu\text{g/l}$ y $17,7 \pm 2,6 \mu\text{g/l}$ ($p<0,001$))
Zhang et al., 2008 ²⁵	Fechas no constan China	Sulfato básico de cromo	Curtidores	Casos con exposición alta: 3 meses-14 años ($34,36 \pm 6,74$ meses) Casos con exposición moderada: 3 meses-14 años ($64,52 \pm 6,90$ meses)	Alteraciones genéticas	Daños ADN asociados a exposición a CrIII. Incremento significativo en expuestos de MTM (Me _(CrAA) =6,28(2,11-11,81), $p<0,01$; Me _(CrAM) =3,41(1,25-11,07), $p<0,01$; Me _(CrA) =0,53(0,13-3,29) y MTL (Me _(CrAA) =5,33(2,90-8,50 μm), $p<0,01$; Me _(CrAM) =3,43(2,31-8,29 μm), $p<0,01$; Me _(CrA) =2,04(0,09-3,83 μm). Correlación Sn-MTM : $r=0,62$, $p<0,01$. Correlación Sn-MTL : $r=0,631$, $p<0,01$. Tiempo de exposición no afecta a MTM ni MTL . Tabaco influye en valores de MTL ($p<0,01$) y MTM ($p<0,05$).
Imamoglu et al., 2008 ³⁴	No consta	Humo soldadura (Cobalto, Silicio, Manganeso, Cromo, Níquel, Magnesio, Zinc y Cobre) y gases (NO, ozono)	Trabajadores del acero y soldadores	$11,6 \pm 5,1$ años.	Alteraciones genéticas	Aumento de SOD (enzima antioxidante) entre fumadores ($p<0,01$ en Casos). Correlación indirecta SOD-t expo : $r=-0,40$; $p<0,05$ y CAT-t expo : $r=-0,41$; $p<0,05$ y mayor en no fumadores ($r=-0,53$; $p<0,01$ y $r=-0,46$; $p<0,05$, respectivamente), en no fumadores no significativo.
Botta et al., 2006 ¹⁹	Fechas no constan Francia	Humo soldadura (Cromo 18%, Níquel 8-11%)	Trabajadores del acero y soldadores	> 1 mes	Alteraciones genéticas	Daño en ADN soldadores 20/30 lesiones al final de la semana ($p<0,05$), 6 no diferencias y 4 disminuye OTM X² ($p<0,05$). Diferencias con Controles al final de la semana ($p=3,2 \cdot 10^{-4}$)
Iamarucovai et al., 2005 ²⁰	Fechas no constan Francia	Humo soldadura. Acero dúctil: hierro, Cromo, Cadmio, Magnesio. Acero galvanizado: Zinc. Acero inoxidable: Cromo y Níquel.	Trabajadores del acero y soldadores	0,5-45 años	Alteraciones genéticas	Daño a nivel de ADN en soldadores. El alelo XRCC1 asociado a un mayor número de lesiones en ADN. Diferencias al final de la semana (OTM X² = $4,54 \pm 1,68$; $p<0,001$). OTM X² no tiempo de exposición dependiente durante la semana. BMCR = $6,3 \pm 2,9\%$, $p=0,03$.
Morales-Suárez-Varela et al., 2005 ¹⁸	Aparición de la enfermedad 1995-1997. Alemania, Francia, España, Dinamarca, Suecia e Italia	CrVI, Hidrocarburos aromáticos, Silicio, pesticidas y radiación electromagnética	Trabajadores de la construcción	$0 \geq 10$ años.	Cáncer	Algunas micosis fungoides relacionadas con exposición laboral. OR _{hombres} =0,3 IC95% = 0,1-0,8; OR _{mujeres} =0,7 IC95% = 0,2-2,5; OR _{10 años exposición-hombres} = 1,2 ($p<0,001$); En mujeres el análisis según tiempo de exposición no muestra diferencias significativas.

(continúa) →

Autor	Periodo y localización del estudio	Agente (exposición)	Ocupación	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Resultados principales
Danadevi et al., 2004 ²¹	Fechas no constan India	Humo de soldadura (aproximadamente Cromo 20%, Níquel 10%)	Trabajadores del acero y soldadores	1-24 años.	Alteraciones genéticas	Incremento en daño ADN en soldadores (MTL=23,0 µm; p<0,001). Lesiones en ADN superiores en sujetos expuestos durante más tiempo (p<0,05). Niveles de cromo y níquel correlacionados con alteraciones en ADN (p<0,047). Inducción de linfocitos mononucleados en soldadores (linfocitos mononucleados=1,30 ± 0,66%; p<0,001. Linfocitos mononucleados edad dependiente en soldadores (1,51 ± 0,68, p=0,007). Linfocitos mononucleados: tiempo de exposición dependiente (1,60 ± 0,63, p=0,0001)
Danadevi et al., 2003 ²²	Fechas no constan India	Humo de soldadura (Cromo y Níquel)	Trabajadores del acero y soldadores	Media: 11,2 ± 4,5 años (2-21 años).	Alteraciones en el aparato reproductor	Menor recuento de espermatozoides (14,5 ± 24,0 x10 ⁶ espermatozoides/ml, p<0,001), rápida movilidad progresiva lineal (32,2 ± 15,3%, p<0,001), lenta movilidad progresiva (21,7 ± 11,5%, p<0,001), menor porcentaje de esperma con morfología normal (37,0 ± 14,3%, p<0,001), mayor número de defectos en la cabeza (38,3 ± 9,7%, p<0,001) y de la mitad del cuerpo del espermatozoide (19,5 ± 9,2%, p<0,001), menor vitalidad de espermatozoides (67,6 ± 22,8%, p<0,001), mayor porcentaje de espermatozoides agregados inespecíficamente (49,0 ± 22,0%, p<0,001). Correlación directa defectos en la cola de espermatozoides – concentración de cromo en sangre: r= 0,485, p=0,009 Correlación inversa: número de espermatozoides – concentración de cromo en sangre: r=-0,424, p=0,025, rápida movilidad lineal – concentración de cromo en sangre: r=-0,482, p=0,009 y vitalidad- concentración de cromo en sangre: r=-0,507, p=0,006 Tabaco no muestra diferencias
Briggs et al., 2003 ²⁶	Nacidos 1929-1953. Servicio militar en Vietnam. Estados Unidos	Cromo, pesticidas y polvo de madera	Militares	≥ 1 año desde los 18 años.	Dermatitis	OR _{AANH} =3,9 (IC95% 1,2-12,9). En caucásicos, no significativo. Exposición racial diferente
Kitamura et al., 2003 ²⁸	Fechas no constan Corea	H ₂ CrO ₄ , NaCr ₂ , KCr ₂ , HCl, N ₂ O, H ₂ SO ₄ y carbonato de Ni	Cromadores	Media: 7,9 (0,9-18,2) años.	Alteraciones respiratorias	Mayor umbral olfativo en reconocimiento (relación síntomas-umbral olfativo r=0,430; p<0,05) pero no diferencias en la detección de los distintos olores.
Medeiros et al., 2003 ³¹	Fechas no constan Portugal	CrVI (Casos soldadores) y CrIII (Casos curtidores)	Trabajadores del acero y soldadores	No consta	Alteraciones genéticas	La concentración de cromo en sangre y orina origina daños en ADN, mayores en los curtidores que en soldadores. DPC _{CaCu} =0,88 ± 0,19% (p<0,001) DPC _{CaS} =2,22 ± 1,12% (p<0,05) En curtidores incremento en células micronucleadas (6,35 ± 2,94; p<0,001) Correlación concentración de cromo sangre-orina: r=0,93

Autor	Periodo y localización del estudio	Agente (exposición)	Ocupación	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Resultados principales
Parent ME et al., 2000 ³⁵	1979-1985 Canadá	Compuestos del cromo y compuestos de CrVI y otros	Principalmente: administrativos y directivos, granjeros, trabajadores de la salud, policías, guardas, bomberos, procesadores de metal, fontaneros, soldadores y pintores.	No consta	Cáncer	CrVI y sus compuestos: OR ajustada por edad y hábito tabáquico= 1,8 (IC95% 1,1-3,0). Cromo y sus compuestos: OR ajustada por edad, hábito tabáquico BMI, y confusores ocupacionales= 1,4 (IC95% 0,9-2,3)
Droste et al., 1999 ²⁹	1995-1997 Bélgica	Cromo, Molibdeno, aceites minerales, polvo de madera, solventes, hidrocarburos aromáticos, arsénico, Níquel, Bisclorometil, pesticidas o lindano, amianto y cloruro de vinilo	Principalmente: fabricantes de productos metálicos, de equipamientos de transporte (diferentes a vehículos) y servicios de soporte de transporte	0 a >30 años. Datos de exposición ≈ 10 años	Cáncer	Asociación directa entre exposición a cromo y cáncer de pulmón (OR=1,4; IC95% 1,0-1,9); tras 30 años de exposición OR=1,7 IC95% 1,0-2,8. Bajo nivel socioeconómico asociado con cáncer de pulmón (OR= 2,3 IC95% 1,5-3,4)
Rafnsson et al., 1997 ³⁰	Periodo seguimiento: 1955-1993 Islandia	1º) Cemento (CrVI) 2º) Cemento (CrVI) + Sulfato de hierro	Trabajadores de la construcción	0 a >40 años. Periodo de seguimiento: 1955-1993.	Cáncer	Mayor riesgo cáncer de pulmón en expuestos al cemento (SIR=1,69; IC95%= 1,09-2,49) y en cáncer de intestino delgado; SIR=4,23 IC95%= 0,85-12,35; tabaco posible factor confusor, no bien estudiado
Donoghue et al., 1994 ⁷	Fechas no constan Nueva Zelanda	Cromo y Níquel	Trabajadores del acero y soldadores	12,0 (7,6-16,4) años.	Alteraciones respiratorias	Medidas de FEM: 15' 30' 1h 2h 4h 7h 12h. El FEM empeora a los 15' de exposición laboral (p=0,028) y existen diferencias del descenso máximo del FEM para cualquier tiempo registrado (p=0,011). No asociación con tiempo de exposición ni tiempo de trabajo con FEM
Costa et al., 1993 ³³	No consta	Cromo y Níquel inhalados de humo de acero dúctil	Trabajadores del acero y soldadores	≥ 6 meses	Alteraciones genéticas	Incremento DPC en soldadores: 1,85 ± 1,14%; p<0,01. No diferencias por edad, raza, peso ni consumo de tabaco.
Kalliomaki PL et al., 1982 ³⁶	No consta	Humo de soldadura	Trabajadores del acero y soldadores	Exposición a manual metal arc (MMA): 11-40%: 14 ± 8 años Exposición a MMA: 50-89%: 11 ± 5 años Exposición a MMA: ≥80%: 19 ± 10 años Soldadores de acero dúctil: 20 ± 7 años	Alteración respiratoria	Asociación entre soldadura de acero inoxidable y el efecto del método de soldar produce disnea grado II-IV: 17% (p< 0,05). Estimación del efecto de la exposición al soldado tras una media de exposición de 14 años sobre la capacidad vital: - 8% (p<0,01). Estimación del efecto del método de soldadura MMA sobre flujo espiratorio máximo 50%, flujo espiratorio máximo 25%, closing volumen difference: -17% (p<0,05), -37% (p< 0,01), +2,6% (p<0,05), respectivamente. El consumo de tabaco afecta a los niveles de closing volumen difference y TL50: +3,7% (p<0,05) y -12% (p<0,01) respectivamente

BMCR: binucleated micromucleated cell rate; **CAT-t exp:** correlación de Pearson superóxido dismutasa catalasa y tiempo de exposición; **Cr:** cromo; **DPC:** DNA-protein cross-link; **FEM:** flujo espiratorio máximo; **H₂CrO₄:** ácido crómico; **IC95%** = intervalo de confianza 95%; **Me_(CaA):** mediana en casos con exposición alta; **Me_(CaM):** mediana en casos con exposición moderada; **Me_(Co):** mediana en controles; **MTL:** median of mean of tail length; **MTM:** median of mean of tail moment; **NO:** óxido nítrico; **OR_{AANH}:** Odds Ratio para afroamericanos con linfoma no Hodkin; **OTM:** olive tail moment; **r:** r de Pearson; **SEM:** error estándar de la media; **SIR:** standardized incidence ratio; **SMR:** standardized mortality rate; **Sn-MTL:** sangre-median of mean tail length; **Sn-MTM:** sangre-median of mean tail moment; **SOD-t expo:** antioxidant defense system-tiempo de exposición.

procedentes de MEDLINE (n=8, 36%), EMBASE (n=6, 27%), la ISI-Web of Knowledge (n=6, 27%) y los listados bibliográficos de los artículos relevantes recuperados^{35,36} (n=2, 10%). El acuerdo sobre la pertinencia de los estudios seleccionados entre los dos evaluadores fue del 100%. Al evaluar la calidad de los artículos seleccionados para la revisión, mediante el cuestionario STROBE¹⁷, las puntuaciones oscilaban entre 10,9 y 21,1 (mediana 17,2) (Tabla 2).

En la base de la ISI-Web of Knowledge se recuperaron inicialmente muchos trabajos (n=133) que finalmente no fueron pertinentes, lo que podría deberse a la inexistencia de indización (la consulta mediante "Topic" se realiza en formato texto interrogando el título, resumen y palabras clave) y a la imposibilidad de limitar la búsqueda por el tipo de artículo ni por especie o rangos de edad estudiados.

Los trabajos revisados incluyen dos estudios de cohortes^{8,30}, siendo el resto estudios retrospectivos, lo que en este último caso supone mayores dificultades para establecer relaciones causales entre exposición y efectos³⁷. El estudio de Chou et al.⁵ es el que presentó menor tamaño muestral (n=35), mientras que el de Beveridge et al.²⁷ fue el de mayor tamaño (n=3.563). La población estudiada, en 16 de los 22 trabajos estuvo exclusivamente formada por hombres^{5,7,8,19-22,26-32,34,36}, en tres estudios fueron incluidos individuos de ambos sexos^{18,23,24}, mientras que en otros 4 no se especificó el sexo de los participantes^{25,28,33,35}. En el estudio de Kitamura et al.²⁸, sólo se especifica el sexo de las personas

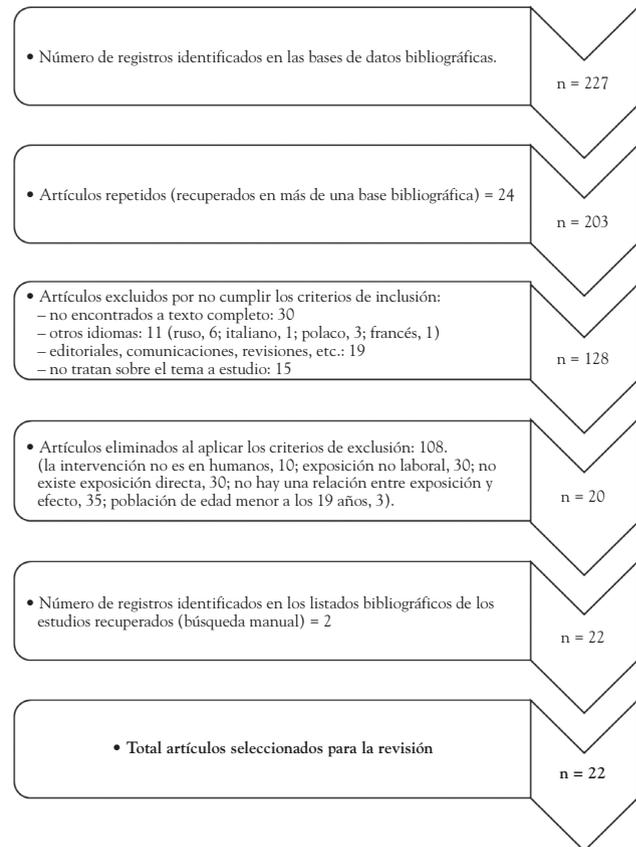


Figura 1. Etapas en la selección de artículos incluidos en una revisión sobre efectos de la exposición laboral al cromo y sus compuestos.

Tabla 2. Puntuación de los estudios seleccionados en la revisión sobre efectos de la exposición laboral al cromo y sus compuestos según cumplimiento de las directrices para la publicación de estudios observacionales STROBE¹⁷

Referencia	Ítems incluidos en la guía STROBE ^a																						TOTAL	% ^b
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22		
Halasova et al ³²	1	1	1	1	0,67	0,25	1	1	0	0	1	0,25	0,17	1	1	1	NA	1	0,5	0,8	0	1	14,6	69,7
Zhang et al ²⁴	1	1	1	1	0,8	1	1	1	1	0	1	0,67	0,4	1	1	1	1	1	0,5	0,6	1	1	20,0	90,9
Hara et al ⁸	1	1	0,5	1	0,86	1	0,6	0,67	1	0	1	0,83	0,42	0,93	1	0,08	1	1	1	0,6	1	NA	18,5	84,0
Balachandar et al ²³	1	1	0,5	1	0,8	1	1	1	1	0	1	0,75	0,4	1	1	1	1	1	0	0,8	1	NA	18,3	86,9
Beveridge et al ²⁷	1	1	0,5	1	0,8	0,65	1	0,67	1	0	1	0,75	1	1	1	0,38	1	1	1	0,6	0	1	18,3	83,4
Chou et al ⁵	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	0,4	1	1	0,25	1	1	0,5	0,4	1	1	18,6	84,3
Zhang et al ²⁵	1	1	1	1	0,8	1	1	1	1	0	1	1	0,4	1	1	0,88	1	1	1	1	1	1	21,1	95,8
Imamoglu et al ³⁴	1	1	1	1	0,6	0,38	0,83	1	1	0	1	0,5	0,13	0,8	1	1	0	1	0	0,6	1	NA	14,8	70,7
Botta et al ¹⁹	1	1	1	1	0,4	0,75	0,8	0,67	0	0	1	1	0,4	0,8	1	1	1	1	1	1	1	1	16,1	76,5
Iarmarcovai et al ²⁰	1	1	1	1	0,4	1	1	1	1	0	1	0,67	0,4	1	1	1	1	1	0,5	0,4	1	1	18,4	83,5
Morales-Suárez et al ¹⁸	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	0,67	1	0,8	1	1	NA	1	0,5	0,6	1	1	17,6	83,7
Danadevi et al ²¹	1	1	1	1	0,71	1	1	1	0	0	1	0,67	0,4	1	1	1	NA	1	0	0,9	1	NA	15,7	78,4
Danadevi et al ²²	1	1	1	1	0,8	1	1	0,67	1	0	0,67	0,67	0,13	0,8	1	0,63	1	1	0,5	0,6	0	NA	16,5	78,4
Briggs et al ²⁶	1	1	0,5	1	0	0,75	1	1	1	0	1	0,75	0,8	1	1	1	1	1	1	0,8	1	1	19,6	89,1
Kitamura et al ²⁸	1	1	1	1	0,8	1	1	0,67	0	0	1	0,33	0,4	1	1	0,25	0	1	0	0,4	0	NA	12,9	61,2
Medeiros et al ³¹	1	1	1	1	0,6	0,4	1	1	0	0	1	0,25	0,4	0,6	1	0,25	NA	1	0	0,4	0	1	12,4	59,0
Parent et al ³⁵	1	1	0,5	1	0,86	1	0,83	1	1	0	1	0,67	1	0,8	1	1	1	0	0,5	0,3	1	1	17,5	79,4
Droste et al ²⁹	1	1	1	1	0,86	1	1	1	1	0	1	0,67	0,5	1	1	0,33	1	1	1	0,6	1	1	20,0	90,7
Rafnsson et al ³⁰	1	1	0,5	1	0,86	1	1	0,67	1	0	0	0	0,17	0,5	1	0,25	1	1	1	0,8	1	NA	15,7	75,0
Donoghue et al ⁷	1	1	1	1	0,71	1	0,75	1	1	0	1	0,33	0,6	1	1	1	0	1	1	0,3	1	NA	16,7	79,5
Costa et al ³³	1	1	1	1	0,2	0,8	1	0,5	0	0	0,67	0	0,33	0,8	1	0,25	0	1	0	0,6	1	NA	13,2	59,8
Kalliomaki et al ³⁶	0,5	1	1	1	0,3	1	1	0,3	0	0	1	0,2	0,4	0,8	1	0,8	0	0	0,5	0,1	0	NA	10,9	51,8

^a 0 = no cumple el ítem ni ninguna de sus partes; 1 = cumple el ítem en su totalidad; 0 a 1 = cumple parcialmente el ítem; NA = no aplica

^b Porcentaje de cumplimiento del total de ítems, excluyendo los que no aplican (NA)

integrantes del grupo control (hombres). La relación entre la exposición al cromo y la actividad industrial, puede ser la explicación de que la mayoría de los estudios se realizaran en varones, ya que los trabajos relacionados con el cromo (soldadores, trabajadores de la construcción, curtidores...) son tareas desempeñadas mayoritariamente por ellos. En cinco estudios se observó población con edad superior a los 65 años^{8,18,19,27,29}. Las determinaciones de concentración sanguínea de cromo en varios grupos según su edad no han revelado diferencias relevantes, de hecho no existe evidencia de modificación de efectos según sexo o edad de exposición en adultos³⁸. Por el contrario, sí que se han observado estas interacciones en relación con el peso corporal³⁹.

Algunos artículos recuperados estudiaban población trabajadora mayor de 16 años debido a la situación laboral de ciertos países. Tal es el caso de los trabajos de Athavale et al.⁴⁰, Bock et al.⁴¹ y Burgaz et al.⁴². Estos estudios no fueron incluidos, puesto que existe consenso en que los niños, desde el nacimiento hasta el final de la adolescencia, son más vulnerables a los contaminantes químicos que los adultos. Esta susceptibilidad durante la infancia, junto con la sensibilidad biológica como característica inherente al crecimiento, puede producir daños irreparables en el desarrollo de sistemas y órganos que pueden llevar a la discapacidad e incluso a la muerte en edades tempranas^{43,44}. De hecho, una cuestión todavía no resuelta es en qué medida los contaminantes químicos dispersos en el medio ambiente pueden estar contribuyendo al cambio de patrón en las enfermedades pediátricas^{43,45}.

Los países en los que se llevaron a cabo los estudios fueron: Francia¹⁸⁻²⁰ e India²¹⁻²³ con tres artículos cada uno, seguidos de China^{24,25}, Japón^{5,8} y Canadá^{27,35}, con dos trabajos por país. Del resto de los países (Taiwán⁵, Alemania¹⁸, España¹⁸, Dinamarca¹⁸, Estados Unidos²⁶, Corea²⁸, Portugal³¹, Bélgica²⁹, Suecia¹⁸, Islandia³⁰, Nueva Zelanda⁷ e Italia¹⁸) sólo se recuperó un artículo. En tres trabajos no se especificó el país donde se realizó el estudio³²⁻³⁴. En el trabajo de Morales-Suarez-Varela et al.¹⁸ se recogieron datos en población de 6 países diferentes.

Alteraciones genéticas por exposición laboral al cromo y sus compuestos

Las alteraciones más comunes estudiadas y relacionadas con la exposición al cromo y sus derivados fueron las de tipo genético. Estas alteraciones no suponían efectos adversos visibles en las personas expuestas. Los trabajadores de la industria del acero, principalmente soldadores, presentaron este tipo de alteraciones debido a la exposición al CrVI, aislado³² o en combinación con CrIII³¹, y también por exposición al humo de soldadura^{19-21,33,34}. Igualmente, en los trabajadores dedicados al cromado mediante galvanoplastia se han observado alteraciones genéticas debidas al CrVI²⁴. En el curtido mineral, mediante compuestos del cromo hexavalente, se produce un cuero extensible de excelente calidad, ahora bien, se ha observado en los curtidores la

presencia de alteraciones genéticas; a mayor tiempo de exposición mayor frecuencia de aberración cromosómica ($p < 0,05$)^{23,25}. Costa et al.³³ no hallaron diferencias en este efecto por edad, sexo, peso, ni consumo de tabaco.

Una revisión de Wise et al.⁴⁶, en 2008, explica como la exposición al cromo puede producir citotoxicidad y apoptosis, así como mutaciones que conducen a la transformación neoplásica y en última instancia la generación de tumores; estos datos han sido refrendados por la Administración de Seguridad y Salud Laboral de los Estados Unidos⁴⁷ y por el Comité Científico Europeo para los Límites de Exposición Ocupacional³⁸. Sin embargo, hay pocos datos disponibles sobre las dosis de exposición a los compuestos de cromo en relación con las diferentes tareas y situaciones de trabajo. En la mayoría de las ocupaciones, la exposición a cromo se asume simplemente según el proceso industrial, pero ni el estado de oxidación y solubilidad, ni las concentraciones de los compuestos de cromo en aire, se han determinado adecuadamente³⁷.

Alteraciones en la reproducción por exposición laboral al cromo y sus compuestos

Danadevi et al.²² observaron alteraciones en la reproducción, en trabajadores del acero y soldadores expuestos al humo de soldadura con contenido en cromo y níquel por un periodo medio de exposición de $11,2 \pm 4,5$ años. Concretamente encuentran correlación directa entre la concentración en sangre de cromo y defectos en los espermatozoides ($R = -0,424$ $p = 0,009$), e inversa entre el número de espermatozoides y la concentración de cromo en sangre ($R = -0,424$ $p = 0,025$).

Existen estudios previos en trabajadores expuestos al humo de soldadura que se han centrado en la fertilidad masculina, en algunos casos encontrando relación con la calidad del semen⁴⁸, pero no siempre^{49,50}. Hjollund et al.⁵¹, en un estudio de 1988 realizado en población danesa expuesta al cromo, no encontraron asociación con la calidad del semen, y apuntaban que en estudios similares sobre este tema los resultados eran inconsistentes. Yousef et al.⁵², no observaron signos clínicos de toxicidad durante todo su estudio en conejos machos. Aún así, en general se recomienda seguir evaluando este posible riesgo en relación con la exposición a CrVI^{38,39}.

Los trabajos que han informado de complicaciones en el embarazo y el parto en las mujeres empleadas en la industria relacionada con el cromo y sus derivados (CrVI y CrIII), proporcionan datos poco fiables³⁸.

Alteraciones respiratorias por exposición laboral al cromo y sus compuestos

Se revisaron tres estudios^{7,28,36} que referían efecto de la exposición laboral relacionada con el cromo en cromadores, fontaneros, soldadores, pintores y trabajadores del acero. Se observó disminución del flujo respiratorio máximo^{7,36} y modificaciones en el umbral olfativo²⁸. El tiempo medio de ex-

posición oscilaba entre los 8 y 12 años; tiempo similar al estudiado por Seidler et al.⁵³, que concluyeron que el período de latencia necesario para observar incidencia de enfermedad a causa de la exposición estaba en torno a los 10 años.

Sería interesante estudiar el comportamiento de los humos que contienen cromo procedentes de la soldadura manual con arco del acero inoxidable, en la que se puede esperar una cantidad mayor de compuestos de cromo solubles³⁷. Hay que tener en cuenta que la absorción de CrVI inhalado desde el tracto respiratorio varía de acuerdo con la solubilidad del compuesto, absorbiéndose mucho más rápidamente los compuestos solubles y generando, en consecuencia, efectos en el tracto respiratorio superior³⁸: inflamación, atrofia de la mucosa nasal y la ulceración del tabique nasal^{54,55}.

En las vías respiratorias inferiores, los efectos observados incluyeron, inflamación y diversos trastornos obstructivos con deterioro transitorio de la función pulmonar³⁸.

Lindberg y Hedenstierna, en 1983⁵⁶ llegaron a la conclusión de que una exposición media de 8 horas superior a 2 g/m³ al ácido crómico puede causar una disminución transitoria de la función pulmonar. Los sujetos expuestos a niveles más bajos no mostraron cambios significativos.

Cáncer por exposición laboral al cromo y sus compuestos

Se revisaron seis estudios^{8,18,27,29,30,35} que describían efectos cancerígenos por la exposición laboral relacionada con el cromo, incluyendo resultados que indican aumento de riesgo en los expuestos de padecer cáncer de pulmón⁸, asociación directa entre exposición y cáncer de pulmón²⁹ y mayor riesgo de padecerlo en trabajadores de la construcción expuestos al cemento³⁰. En esta línea, la *U.S. Occupational Safety and Health Administration* informó de un exceso de cáncer respiratorio entre los trabajadores del cromo en comparación con el resto de los vecinos de la zona (18,2% de muertes por cáncer respiratorio en la empresa versus 1,2% de muertes de los habitantes del condado donde se encuentra la planta)⁴⁷.

En varios estudios de mortalidad en trabajadores en la producción de dicromato y cromatos se ha demostrado la asociación entre la exposición al CrVI y cáncer³⁷. Langard y Viggander⁵⁷, en 1983, presentaron los resultados de un estudio de seguimiento sobre la incidencia de cáncer de pulmón en 133 trabajadores en plantas de producción de pigmentos de cromato de zinc. Tras tres años de seguimiento se produjeron tres casos de cáncer de pulmón en una sub-cohorte de 24 trabajadores. El posterior seguimiento determinó la aparición de otros tres casos (cinco de los seis casos fumaban).

En 2010, Lee y Kim⁵⁸ comprobaron que junto con el asbesto, el cromo hexavalente era uno de los principales agentes contaminantes causantes de cáncer pulmonar. Otros estudios han estimado el coste social y económico derivado del cáncer de pulmón por exposición laboral⁵⁹. Por otra parte, aunque la evidencia de que los compuestos del CrVI son cancerígenos es clara, para el CrIII dicha asociación no es tan concluyente⁶⁰.

Teraoka⁶¹ (1981) demostró que los pulmones son un depósito importante de cromo en los trabajadores expuestos laboralmente. Aunque los trabajadores evaluados en este estudio (pintores) tenían también altas concentraciones de cromo, níquel y cobalto en algunos de sus órganos. En los trabajos incluidos en la presente revisión, los participantes estuvieron expuestos en su mayoría a CrVI y humo de soldadura. No obstante, cabe señalar que gran parte de los expuestos al cromo y sus derivados también lo están a otros compuestos potencialmente carcinógenos, como el níquel, clasificado por la IARC como probable carcinógeno²²: el humo de soldadura -grupo 2B según la IARC- contiene un 8-10% de níquel³.

Dermatitis por exposición laboral al cromo y sus compuestos

Entre los artículos seleccionados para la revisión, dos de ellos refirieron relación entre la exposición al cromo y dermatitis^{5,26}, asociándose la presencia de cromo en orina con la aparición de los episodios de enfermedad ($p < 0,05$).

La exposición ocupacional al CrVI es una causa bien establecida de efectos adversos para la salud de la piel. Los efectos son el resultado de dos procesos distintos: reacciones irritantes, tales como úlceras en la piel y dermatitis de contacto, y, en ocasiones, hipersensibilidad retardada. En algunas ocasiones se ha observado conjuntivitis⁴⁷. Similares resultados se vieron en el trabajo del *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits*³⁸.

Un estudio publicado en 2011⁶² confirmaba que la reducción de contenido de CrVI del cemento era útil en la prevención de eczema alérgico al cemento. Este mismo resultado fue observado por Thyssen et al.⁶³; contrariamente, la alergia al cromo estaba aumentando en los trabajadores del cuero. A largo plazo, y una vez establecida la dermatitis cutánea, posteriores exposiciones incluso a bajas concentraciones pueden causar picazón y eczema.

Otros efectos y datos relacionados con la exposición laboral al cromo y sus compuestos

Algunos trabajos informan de otros efectos para los que los análisis no mostraron asociación significativa con la exposición al cromo, incluyendo: suicidio⁶⁴, daño oxidativo del ADN en trabajadores de calderas⁶⁵, mutación del gen *k-ras*⁶⁶, carcinoma renal⁶⁷ y aborto espontáneo en mujeres de soldadores⁶⁸.

Por su parte, Langard⁶⁹ considera que los compuestos del CrVI son potencialmente cancerígenos y que, en general, los cromatos solubles en agua pueden ser carcinógenos más potentes que los de baja solubilidad (los compuestos hexavalentes, excepto en muy pequeñas cantidades en algunos minerales, no se encuentran de forma natural en el medio ambiente, pero se forman a partir del CrIII durante los procesos industriales³⁸).

Dado que los compuestos de cromo hexavalente se reducen rápidamente a la forma trivalente, la distribución tisular parece ser similar para los distintos compuestos de

cromo⁷⁰. Así, la absorción por inhalación (humos de soldaduras) de los compuestos del cromo se acumulará principalmente en los pulmones, mientras que sus sales (los cromatos), más solubles, pasarán al torrente sanguíneo⁷¹.

El control biológico de la exposición ocupacional a cromo se ha llevado a cabo utilizando principalmente los niveles en la orina o el suero como bioindicadores. Sin embargo, existen pocos datos sobre la utilización de indicadores biológicos para valorar la exposición ambiental⁶⁰. En algunos casos, la falta de asociación puede deberse a que el cromo es uno de los metales más difíciles de medir en los fluidos biológicos. Según Medeiros et al.³¹, el cromo es excretado en orina con valencia III, pero lo que se ignora es en qué forma físico-química fue absorbido por la persona. Quizá, esta sea la causa de que los estudios epidemiológicos no hayan encontrado una evidencia fiable de la carcinogenicidad en industrias, como curtidurías, que utilizan principalmente CrIII. El CrIII ha sido considerado de menor toxicidad que el hexavalente debido a su baja permeabilidad²⁵. Aun así, Monteiro Neto et al.⁷², consideran que la exposición ocupacional crónica de los trabajadores de curtidurías representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades asociadas con el daño genético.

Limitaciones

Los resultados de la presente revisión están limitados por las carencias propias de cada trabajo revisado. Por ejemplo, Danadevi et al.²² o Briggs et al.²⁶ realizaron sendos estudios en los que existían diferencias entre los grupos de comparación (en el primer caso el grupo control presentaba diferencias en el consumo de alcohol; en el segundo, los controles eran más jóvenes). En el artículo de Zhang et al.²⁴, no todos los trabajadores utilizaban las mismas medidas de seguridad (guantes, ropa protectora, mascarillas, etc.) durante la jornada laboral. En el de Beveridge et al.²⁷, los casos fumaban más que los controles y disponían de menor formación. Es sabido que el tabaco presenta una concentración de hasta 390 mcg de cromo por kg, o de 1,4 microgramos por cigarrillo, sin que se hayan hecho evaluaciones sobre la proporción que de este metal se absorbe al inhalar el humo del tabaco². No obstante, sí se ha demostrado sinergia tabaco *versus* exposición al cromo⁷³. En los trabajos con exposición al humo de soldadura^{19-22,33-35} se hubiera debido considerar, en todos los casos, que este humo presenta también un alto contenido en otros metales como el níquel²⁰ y, que éste, puede enmascarar el daño citogenético inducido por el cromo³¹ por lo que puede haber un efecto de confusión.

Otra importante limitación de la presente revisión fue la exclusión de 30 artículos por no haber podido recuperar el texto completo, a pesar de contar con la ayuda de la biblioteca de la universidad y de haber contactado, vía correo electrónico en los casos en los que este dato estaba disponible, con los autores, sin obtener respuesta. Obviamente, hubiera sido interesante poder contar con los resultados de estos trabajos.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Según la *US Agency for Health Research and Quality*⁷⁴, los diseños epidemiológicos de los estudios seleccionados en esta revisión (cohortes y casos-contróles) aportan un nivel de evidencia y grado de recomendación IIb y III, no llegando por tanto a garantizar por completo la validez y fiabilidad de las observaciones. Asimismo, como se ha indicado anteriormente, es difícil fijar en términos cuantitativos la relación entre la exposición a cromo y los problemas de salud derivados⁷⁵. Pero probablemente la evidencia disponible sea la mejor posible, dadas las dificultades de estudio en este área de investigación (exposición laboral a metales).

Como indicaban Franchini et al.³⁷ en la actualidad se desconocen los indicadores de efectos bioquímicos precoces para exposición a cromo. Para el futuro, y con vistas a una revisión rigurosa de los límites de exposición basados en criterios de salud, se requieren más estudios longitudinales. Serían necesarios también estudios epidemiológicos en humanos para caracterizar la variabilidad intra e interindividual de los indicadores biológicos disponibles e identificar los factores que determinan esta variabilidad.

Ante la necesidad de establecer límites seguros de exposición laboral al cromo y sus derivados, estos datos deberán en cualquier caso derivarse del conocimiento disponible. En este sentido, en 2008 el Comité Alemán sobre Sustancias Peligrosas⁷⁶ recomendaba establecer estos límites de exposición antes del año 2018. En base a la información disponible, Seidler et al.⁵³, proponían como límite de exposición para cromo hexavalente un nivel de 1mcg/m³.

Un individuo permanece de media un tercio de su vida en su lugar de trabajo²¹. Dado que la exposición al cromo y sus derivados puede producir alteraciones de diferente gravedad en la salud de las personas, en las ocupaciones expuestas a este agente se deben siempre aplicar las medidas preventivas adecuadas con el fin de minimizar dicha exposición y por consiguiente disminuir el número de patologías asociadas a la misma.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo es fruto del interés y colaboración con la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III. Los autores agradecen la colaboración del equipo director de esta Escuela para la inclusión de la normativa citada en esta revisión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roskill. Chromium: Global Industry Markets and Outlook, 12th edition 2014 [Internet]. Londres: Roskill Information Services; 2014. Disponible en: <http://www.roskill.com/reports/steel-alloys/chromium>
2. Galvao L, Corey G. Cromo: Serie Vigilancia 5. Metepec, México: Centro Panamericano de Ecología Humana y Salud, Organización Panamericana de la Salud (Organización Mundial de la Salud); 1987.
3. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Chromium, Nickel

- and Welding, volume 49 [Internet]. Lyon: IAC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; 1990. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol49/mono49.pdf>
4. Cobas Alpajón N. Impactos socioculturales de la industria minera del cromo en el municipio de Moa desde 1933 hasta el 2006. *Cienc Futuro*. 2012;2(3):75-85.
 5. Chou T-C, Chang H-Y, Chen C-J, Yu H-S, Wu J-D, Sheu S-C, et al. Effect of hand dermatitis on the total body burden of chromium after ferrous sulfate application in cement among cement workers. *Contact Dermatitis*. 2008;59(3):151-6.
 6. Bonde JP, Vittinghus E. Urinary excretion of proteins among metal welders. *Hum Exp Toxicol*. 1996;15(1):1-4.
 7. Donoghue AM, Glass WI, Herbison GP. Transient changes in the pulmonary function of welders: a cross sectional study of Monday peak expiratory flow. *Occup Environ Med*. 1994;51(8):553-6.
 8. Hara T, Hoshuyama T, Takahashi K, Delgermaa V, Sorahan T. Cancer risk among Japanese chromium platers, 1976-2003. *Scand J Work Environ Health*. 2010;36(3):216-21.
 9. Real Decreto 374/2001, de 6 de abril, sobre la protección de la salud y seguridad de los trabajadores contra los riesgos relacionados con los agentes químicos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 104, (01-05-2001).
 10. Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 124, (24-05-1997).
 11. Real Decreto 1124/2000, de 16 de junio, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo. *Boletín Oficial del Estado*, nº 145, (17-06-2000).
 12. Real Decreto 349/2003 de 21 de marzo, por el que se modifica el Real Decreto 665/1997, de 12 de mayo, sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes cancerígenos durante el trabajo, y por el que se amplía su ámbito de aplicación a los agentes mutágenos. *Boletín Oficial del Estado*, nº 82, (05-04-2003).
 13. Real Decreto 1436/2010, de 5 de noviembre, por el que se modifican diversos reales decretos para su adaptación a la Directiva 2008/112/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, que modifica varias directivas para adaptarlas al Reglamento (CE) nº 1272/2008, sobre clasificación, etiquetado y envasado de sustancias y mezclas. *Boletín Oficial del Estado*, nº 271, (09-11-2010).
 14. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de exposición profesional para agentes químicos en España. Madrid: Ministerio de Empleo y Seguridad Social; 2013.
 15. Real Decreto 956/2008, de 6 de junio, por el que se aprueba la instrucción para la recepción de cementos (RC-08). *Boletín Oficial del Estado*, nº 148, (19-06-2008).
 16. Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Systematic reviews in nutrition: standardized methodology. *Br J Nutr*. 2012;107 Suppl 2:S3-7.
 17. Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Declaración de la Iniciativa STROBE (STrengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
 18. Morales-Suárez-Varela MM, Olsen J, Johansen P, Kaerlev L, Guénel P, Arveux P, et al. Occupational exposures and mycosis fungoides. A European multicentre case-control study (Europe). *Cancer Causes Control*. 2005;16(10):1253-9.
 19. Botta C, Iarmarcovai G, Chaspoul F, Sari-Minodier I, Pompili J, Orsière T, et al. Assessment of occupational exposure to welding fumes by inductively coupled plasma-mass spectroscopy and by the alkaline Comet assay. *Environ Mol Mutagen*. 2006;47(4):284-95.
 20. Iarmarcovai G, Sari-Minodier I, Chaspoul F, Botta C, De Méo M, Orsière T, et al. Risk assessment of welders using analysis of eight metals by ICP-MS in blood and urine and DNA damage evaluation by the comet and micronucleus assays; influence of XRCC1 and XRCC3 polymorphisms. *Mutagenesis*. 2005;20(6):425-32.
 21. Danadevi K, Rozati R, Banu BS, Grover P. Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the Comet and micronucleus assays. *Mutagenesis*. 2004;19(1):35-41.
 22. Danadevi K, Rozati R, Reddy PP, Grover P. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. *Reprod Toxicol*. 2003;17(4):451-6.
 23. Balachandar V, Arun M, Mohana Devi S, Velmurugan P, Manikantan P, Karthick Kumar A, et al. Evaluation of the genetic alterations in direct and indirect exposures of hexavalent chromium [Cr(VI)] in leather tanning industry workers North Arcot District, South India. *Int Arch Occup Environ Health*. 2010;83(7):791-801.
 24. Zhang X-H, Zhang X, Wang X-C, Jin L-F, Yang Z-P, Jiang C-X, et al. Chronic occupational exposure to hexavalent chromium causes DNA damage in electroplating workers. *BMC Public Health*. 2011;11:224.
 25. Zhang M, Chen Z, Chen Q, Zou H, Lou J, He J. Investigating DNA damage in tannery workers occupationally exposed to trivalent chromium using comet assay. *Mutat Res*. 2008;654(1):45-51.
 26. Briggs NC, Levine RS, Hall HI, Cosby O, Brann EA, Hennekens CH. Occupational risk factors for selected cancers among African American and White men in the United States. *Am J Public Health*. 2003;93(10):1748-52.
 27. Beveridge R, Pintos J, Parent M-E, Asselin J, Siemiatycki J. Lung cancer risk associated with occupational exposure to nickel, chromium VI, and cadmium in two population-based case-control studies in Montreal. *Am J Ind Med*. 2010;53(5):476-85.
 28. Kitamura F, Yokoyama K, Araki S, Nishikitani M, Choi J-W, Yum Y-T, et al. Increase of olfactory threshold in plating factory workers exposed to chromium in Korea. *Ind Health*. 2003;41(3):279-85.
 29. Droste JH, Weyler JJ, Van Meerbeeck JP, Vermeire PA, van Sprundel MP. Occupational risk factors of lung cancer: a hospital based case-control study. *Occup Environ Med*. 1999;56(5):322-7.
 30. Rafnsson V, Gunnarsdottir H, Kiilunen M. Risk of lung cancer among masons in Iceland. *Occup Environ Med*. 1997;54(3):184-8.
 31. Medeiros MG, Rodrigues AS, Batoréu MC, Laires A, Rueff J, Zhitkovich A. Elevated levels of DNA-protein crosslinks and micronuclei in peripheral lymphocytes of tannery workers exposed to trivalent chromium. *Mutagenesis*. 2003;18(1):19-24.
 32. Halasova E, Matakova T, Musak L, Polakova V, Letkova L, Dobrota D, et al. Evaluating chromosomal damage in workers exposed to hexavalent chromium and the modulating role of polymorphisms of DNA repair genes. *Int Arch Occup Environ Health*. 2012;85(5):473-81.
 33. Costa M, Zhitkovich A, Toniolo P. DNA-protein cross-links in welders: molecular implications. *Cancer Res*. 1993;53(3):460-3.
 34. Imamoglu N, Yerer M-B, Donmez-Altuntas H, Saraymen R. Erythrocyte antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation in the erythrocyte membrane of stainless-steel welders exposed to welding fumes and gases. *Int J Hyg Environ Health*. 2008;211(1-2):63-8.
 35. Parent ME, Hua Y, Siemiatycki J. Occupational risk factors for renal cell carcinoma in Montreal. *Am J Ind Med*. 2000;38(6):609-18.
 36. Kalliomäki PL, Kalliomäki K, Korhonen O, Nordman H, Rahkonen E, Vaaranen V. Respiratory status of stainless steel and mild steel welders. *Scand J Work Environ Health*. 1982;8 Suppl 1:117-21.
 37. Franchini A, Mutti A, Cavatorta E, Predoni C, Borghetti A. Indicadores biológicos para la valoración de la exposición humana a los compuestos químicos industriales: Cromo (EUR 8903 EN) [edición en castellano]. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum; 1993.

38. The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits: Risk assessment for Hexavalent Chromium (SCOEL/SUM/86). Brussels: SCOEL; 2004.
39. U.S. Environmental Protection Agency (USEPA). Toxicological Review of Hexavalent Chromium, In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS) - EPA/635/R-10/004A. Washington: USEPA; 2010.
40. Athavale P, Shum KW, Chen Y, Agius R, Cherry N, Gawkrödger DJ, et al. Occupational dermatitis related to chromium and cobalt: experience of dermatologists (EPIDERM) and occupational physicians (OPRA) in the U.K. over an 11-year period (1993-2004). *Br J Dermatol.* 2007;157(3):518-22.
41. Bock M, Schmidt A, Bruckner T, Diepgen TL. Occupational skin disease in the construction industry. *Br J Dermatol.* 2003;149(6):1165-71.
42. Burgaz S, Demircigil GC, Yilmazer M, Erta N, Kemaloglu Y, Burgaz Y. Assessment of cytogenetic damage in lymphocytes and in exfoliated nasal cells of dental laboratory technicians exposed to chromium, cobalt, and nickel. *Mutat Res.* 2002;521(1-2):47-56.
43. Landrigan PJ, Schechter CB, Lipton JM, Fahs MC, Schwartz J. Environmental pollutants and disease in American children: estimates of morbidity, mortality, and costs for lead poisoning, asthma, cancer, and developmental disabilities. *Environ Health Perspect.* 2002;110(7):721-8.
44. Bearer CF. How are children different from adults? *Environ Health Perspect.* 1995;103 Suppl 6:7-12.
45. Oller-Arlandis V, Sanz-Valero J. Cáncer por contaminación química del agua de consumo humano en menores de 19 años: una revisión sistemática. *Rev Panam Salud Pública Pan.* 2012;32(6):435-43.
46. Wise SS, Holmes AL, Wise JP Sr. Hexavalent chromium-induced DNA damage and repair mechanisms. *Rev Environ Health.* 2008;23(1):39-57.
47. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (OSHA). Occupational Exposure to Hexavalent Chromium, Federal Register nº 71:10099-10385. Washington: OSHA; 2006.
48. Mortensen JT. Risk for reduced sperm quality among metal workers, with special reference to welders. *Scand J Work Environ Health.* 1988;14(1):27-30.
49. Bonde JP, Ernst E. Sex hormones and semen quality in welders exposed to hexavalent chromium. *Hum Exp Toxicol.* 1992;11(4):259-63.
50. Jelnes JE, Knudsen LE. Stainless steel welding and semen quality. *Reprod Toxicol.* 1988;2(3-4):213-5.
51. Hjollund NH, Bonde JP, Jensen TK, Ernst E, Henriksen TB, Kolstad HA, et al. Semen quality and sex hormones with reference to metal welding. *Reprod Toxicol.* 1998;12(2):91-5.
52. Yousef MI, El-Demerdash FM, Kamil KI, Elswad FAM. Ameliorating effect of folic acid on chromium(VI)-induced changes in reproductive performance and seminal plasma biochemistry in male rabbits. *Reprod Toxicol.* 2006;21(3):322-8.
53. Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J, Fishta A, Krug O, Rüter L, et al. Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health.* 2013;86(8):943-55.
54. Colvin MS, Abdool Karim SS, Gouws E. Occupational disease in a chromate producing factory. *South Afr Med J.* 1993;83(11):857-8.
55. Royle H. Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry (1). *Environ Res.* 1975;10(1):39-53.
56. Lindberg E, Hedenstierna G. Chrome plating: symptoms, findings in the upper airways, and effects on lung function. *Arch Environ Health.* 1983;38(6):367-74.
57. Langard S, Vigander T. Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments. *Br J Ind Med.* 1983;40(1):71-4.
58. Lee H-E, Kim HR. Occupational respiratory cancer in Korea. *J Korean Med Sci.* 2010;25(Suppl):S94-98.
59. Serrier H, Sultan-Taieb H, Luce D, Bejean S. Estimating the social cost of respiratory cancer cases attributable to occupational exposures in France. *Eur J Health Econ.* 2013.
60. Escuela Andaluza de Salud Pública. Estudio sobre la exposición a metales pesados de la población del Campo de Gibraltar. Granada: Consejería de Salud, Junta de Andalucía; 2006.
61. Teraoka H. Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan. *Arch Environ Health.* 1981;36(4):155-65.
62. Geier J, Krautheim A, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Occupational contact allergy in the building trade in Germany: influence of preventive measures and changing exposure. *Int Arch Occup Environ Health.* 2011;84(4):403-11.
63. Thyssen JP, Jensen P, Carlsen BC, Engkilde K, Menné T, Johansen JD. The prevalence of chromium allergy in Denmark is currently increasing as a result of leather exposure. *Br J Dermatol.* 2009;161(6):1288-93.
64. Figgs LW, Holsinger H, Freitas SJ, Brion GM, Hornung RW, Rice CH, et al. Increased suicide risk among workers following toxic metal exposure at the Paducah gaseous diffusion plant from 1952 to 2003: a cohort study. *Int J Occup Environ Med.* 2011;2(4):199-214.
65. Mukherjee S, Rodrigues E, Aeschliman DB, Houk RS, Palmer LJ, Woodin MA, et al. Urinary metal and polycyclic aromatic hydrocarbon biomarkers in boilermakers exposed to metal fume and residual oil fly ash. *Am J Ind Med.* 2005;47(6):484-93.
66. Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A, et al. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2003;107(4):635-41.
67. Boffetta P, Fontana L, Stewart P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Janout V, et al. Occupational exposure to arsenic, cadmium, chromium, lead and nickel, and renal cell carcinoma: a case-control study from Central and Eastern Europe. *Occup Environ Med.* 2011;68(10):723-8.
68. Hjollund NH, Bonde JP, Ernst E, Lindenberg S, Andersen AN, Olsen J. Spontaneous abortion in IVF couples—a role of male welding exposure. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2005;20(7):1793-7.
69. Langard S. One hundred years of chromium and cancer: a review of epidemiological evidence and selected case reports. *Am J Ind Med.* 1990;17(2):189-215.
70. Langard S. Biological and Environmental Aspects of Chromium. Amsterdam: Elsevier Biomedical Press; 1982.
71. Regional Office for Europe. Air Quality Guidelines for Europe, second edition. Copenhagen: World Health Organization; 2000. Report No.: European Series, Nº 91.
72. Monteiro Neto MAB, Lazaro CCM, Tavares DC, Cecchi AO. Frequency of chromosomal aberrations in peripheral lymphocytes of tannery workers in Brazil. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010;29(1):3-6.
73. Lai JS, Kuo HW, Liao FC, Lien CH. Sister chromatid exchange induced by chromium compounds in human lymphocytes. *Int Arch Occup Environ Health.* 1998;71(8):550-3.
74. Shekelle P, Wachter R, Pronovost P, Schoelles K, McDonald K, Dy S, et al. Making Health Care Safer II: An Updated Critical Analysis of the Evidence for Patient Safety Practices. *Evid Report Technology Assess.* 2013;(211):1-945.
75. Febriana SA, Jungbauer F, Soebono H, Coenraads P-J. Inventory of the chemicals and the exposure of the workers' skin to these at two leather factories in Indonesia. *Int Arch Occup Environ Health.* 2012;85(5):517-26.
76. Committee on Hazardous Substances. Announcement on Hazardous Substances: Risk figures and exposure-risk relationships in activities involving carcinogenic hazardous substances. Berlin: Federal Ministry of Labour and Social Affairs; 2008. Report No.: Announcement 910.