

69:92

CROMO:
ASPECTOS
CLÍNICO-TOXICOLÓGICOS

DOCUMENTOS TÉCNICOS



INSTITUTO NACIONAL
DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO

CROMO: ASPECTOS CLÍNICO-TOXICOLÓGICOS

Autores:

Francisco MARQUÉS MARQUÉS
Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. Barcelona

Pere SANZ i GALLÉN
Dep. de Salud Pública y Legislación Sanitaria
Universidad de Barcelona

69 : 92

Enero 1992

I.S.B.N.: 84-7425-344-6

Dep. Legal: B. 43359.92

N.I.P.O.: 211-92-005-6

Edita: Instituto Nacional de Higiene y Seguridad en el Trabajo
Torrelaguna, 73 - 28027 MADRID

Imprime: Centro Nacional de Condiciones de Trabajo - BARCELONA

INDICE

I	INTRODUCCIÓN HISTÓRICA	5
II	PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DEL CROMO	7
III	PRODUCCIÓN, USOS INDUSTRIALES Y PRINCIPALES FORMAS DE EXPOSICION	9
	Exposición laboral a cromo	9
	Otras fuentes de exposición a cromo	12
IV	TOXICOCINÉTICA DEL CROMO	15
	Absorción	15
	Transporte y distribución del cromo	17
	Excreción	21
V	TOXICIDAD DEL CROMO Y SUS COMPUESTOS	23
	Toxicidad aguda	23
	Toxicidad crónica	26
	Cáncer broncopulmonar y exposición a cromo	27
	Efectos nefrotóxicos del cromo	31
VI	CONTROL BIOLÓGICO Y AMBIENTAL DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO	35
	Cinética del cromo urinario (Cr-U)	35
	Estudios que comparan la excreción urinaria de cromo (Cr-U) con el cromo atmosférico (Cr-A) y/o el tiempo de exposición	38

	Estudios que relacionan la exposición a Cr. con el daño renal	40
VII	MÉTODOS DE ANÁLISIS DE CROMO	46
VIII	VIGILANCIA MÉDICA DE LOS TRABAJADORES LABORALMENTE EXPUESTOS	48
	Valores de referencia y criterios de aplicación	48
	Protocolo de vigilancia sanitaria	51
	ANEXO	
	Valoración Clínico-Toxicológica de los trabajadores de una industria productora de Cromatos	55
	Resultados	58
	Discusión de los Resultados	58
	BIBLIOGRAFÍA	63

I. INTRODUCCIÓN HISTÓRICA

El cromo, a diferencia de otros metales, es un elemento relativamente moderno, ya que no fue descubierto hasta 1765, cuando P.S. Pallas, en Rusia, demostró que la crocoita (PbCrO_4) además de contener plomo, también tenía cromo, si bien no fue aislado hasta 1797 por el químico francés Louis Vanquelin (Adams, 1983).

Su utilización industrial se inició en 1880, con un pigmento a base de cromato de plomo utilizado en la pintura amarilla de los carruajes. En 1820, se introdujo el dicromato potásico en la industria textil, y a mediados del siglo XIX el ácido crómico era ampliamente utilizado en el curtido del cuero (Hunter, 1985).

Años más tarde, en 1913, H. Bearley, observó accidentalmente, mientras experimentaba con aleaciones de acero, que una muestra desechada por contener un 14% de cromo permanecía brillante, mientras el resto estaba herrumbrosa. Este hallazgo condujo al desarrollo del acero inoxidable y paralelamente a su mayor utilización comenzaron a describirse sus efectos tóxicos. En 1890, Newman, describió un caso de adenocarcinoma en un paciente con 20 años de exposición. Legge, en 1902, examinó a 176 trabajadores expuestos a bicromato potásico y observó alteraciones en el tabique nasal de 126 de ellos (Hunter 1985). Desde entonces, los estudios epidemiológicos llevados a cabo, principalmente en Alemania por Baetjer (1950), en U.S.A. por Mancuso (1951) y Hill & Ferguson (1979) y en Gran Bretaña por Bidstrup & Case (1956) han puesto claramente de manifiesto que el cáncer broncopulmonar tiene una mayor relevancia en los trabajadores expuestos a cromo (Hayes., 1982; Langard, 1983).

II. PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DEL CROMO

El cromo, elemento número 24 del sistema periódico, es un metal duro, brillante y blanco, que por su elevada densidad (7,19 gr./cm³ a 20 °C) pertenece al grupo de los metales pesados.

El cromo, en la naturaleza, se halla en forma combinada y no como metal libre. El principal mineral de cromo es la cromita (FeOCr_2O_3). Los otros dos minerales son la crocoita (PbCrO_4) y la lopezita. El cromo puede presentarse en diversos estados de oxidación, pero solo las formas trivalentes (Cr-III) y hexavalentes (Cr-VI) tienen importancia biológica. La forma divalente (Cr-II) se oxida rápidamente a la forma trivalente en presencia de oxidantes tales como el oxígeno atmosférico. La forma hexavalente, que corresponde al estado de máxima oxidación del cromo, está representada por los cromatos ($\text{Cr}_4=$) y los dicromatos ($\text{Cr}_2\text{O}_7=$) y es el grupo más tóxico.

Tanto unos como otros son oxidantes fuertes, pasan fácilmente a la forma trivalente en presencia de un agente reductor, como por ejemplo la materia orgánica. La forma trivalente constituye el estado de máxima estabilidad del cromo, y es la forma en que se encuentra en los sistemas biológicos (Poschenrieder et al., 1986).

Las principales características físicas de los compuestos de cromo se recogen en la tabla 1.



**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS FÍSICAS
DE LOS PRINCIPALES COMPUESTOS DE CROMO**

Compuesto	Fórmula	Presentación	Densidad	Solubilidad	Usos
Cromo carbonilo	$\text{Cr}(\text{CO})_6$	cristales coloreados	1,77	Insoluble en agua	Obtención de HCA
Cloruro de cromo	Cr-Cl_2	cristales blancos	2,93	Soluble en agua	Galvano-plastia
Sulfato potásico crómico	$\text{KCr}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$	cristales púrpura	1,82	Soluble en agua	Industria textil
Sulfato amónico de Cr	$\text{CrSO}_4 \cdot (\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$	cristales azules	--	Soluble en agua	
Acido crómico	CrO_3	cristales rojo carmín	2,7	Soluble en agua	Cromado decorativo
Dicromato potásico	$\text{K}_2 \text{Cr}_2 \text{O}_7$	cristales anaranjados	2,67	Soluble en agua	Ind. textil pigmentos
Dicromato sódico	$\text{Na}_2 \text{Cr}_2 \text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	cristales anaranjados	2,38	Soluble en agua	Pigmentos Curtidos Ac. crómico
Cromato sódico	$\text{Na}_2 \text{CrO}_4$	cristales amarillos	2,73	Soluble en agua	Ind. textil pigmentos
Cromato potásico	$\text{K}_2 \text{CrO}_4$	cristales amarillos	2,73	Soluble en agua	Industria textil
Cromato de bario	BaCrO_4	sólido amarillento	4,49	Soluble en agua	Pirotecnia Baterías
Cromato de estroncio	SrCrO_4	sólido amarillento	3,89	Soluble en agua	Ind. química colorante
Cromato de plomo	PbCrO_4	sólido amarillo/naranja	6,12	Insoluble en H_2O	Pigmentos Tintas

III. PRODUCCIÓN, USOS INDUSTRIALES Y PRINCIPALES FORMAS DE EXPOSICIÓN

El cromo mineral, la cromita (FeOCr_2O_3), se extrae principalmente de los yacimientos de Sudáfrica (3.400 millones de Kgs., en 1984) la Unión Soviética (2.700 millones), Rodesia, Turquía, Filipinas, Cuba y Yugoslavia, destinándose más del 90% a la industria sidero-metalúrgica: fabricación de aleaciones ferrocromicas (acero inoxidable); fabricación de vidrio y en el procesamiento del cemento. Como referencia decir que, en 1980, Francia importó más de 150.000 Tn. de mineral y la distribución del consumo fué el descrito en la tabla 2.

Exposición laboral a cromo

Las profesiones expuestas a los compuestos de cromo son muy numerosas, cifrándose en más de 100 las actividades laborales con riesgo. Entre ellas destacan (Peltier, 1981):

Industrias productoras de compuestos de cromo

La fabricación, a partir del mineral, de cromatos, dicromatos y ácido crómico está limitado a unas pocas industrias. El riesgo en estas empresas es prácticamente general, ya que el contacto con los productos puede provenir de la inhalación de vapores, polvo, contacto cutáneo, etc.(Peltier, 1981).

TABLA 2. CONSUMO DE CROMATOS

INDUSTRIA	Toneladas de Cr consumidas	% de toneladas consumidas sobre el total
Siderurgia	86.400	82,2%
Fundición	9.300	8,9%
Ind. Cuero	1.700	1,6%
Ind. vidrio	1.500	1,4%
Fab. Cr - metal	1.400	1,3%
Fab. pigmentos	1.300	1,2%
Galvanoplastia	1.000	0,9%
Fab. refractarios	500	0,5%
Ind. química	500	0,5%
Téxtil y madera	150	0,2%

Fuente: INSERM Rapport n° 30/2 p. 177 - 340 (Janvier, 1986)

Industria metalúrgica

Este sector industrial utiliza más del 90% del cromo para la fabricación de aleaciones ferrocromicas y aleaciones duras. Para el cromado electrolítico se emplean baños que contienen ácido crómico (CrO_3). Aquí la exposición es principalmente cutánea (por contacto directo con las soluciones caústicas) y pulmonar (por la inhalación de aerosoles líquidos producidos por la agitación, calentamiento y recarga de los baños). El riesgo es mayor durante el cromado duro que durante el brillante o decorativo (Guillemin & Berode, 1978; Peltier, 1981).

Un caso especial se produce durante los trabajos de soldadura; existe un riesgo de inhalación de humos de soldadura conteniendo cromo (en parte en forma de Cr-VI hidrosoluble). Las cantidades relativas de Cr(VI) y la solubilidad de los compuestos varía en función del tipo de soldadura. Según la OMS, en los países industrializados, los soldadores constituyen el 2% de la población activa. Basándose en estas cifras Stern, en 1982, estimó que en Francia habrían entre 110-440.000 soldadores, con un 10% de ellos habitualmente expuestos a cromo y níquel, dos conocidos cancerígenos pulmonares.

Industria de refractarios

El 60% de la producción de estos materiales se destina a la siderurgia, son los llamados materiales cromo-magnésicos y se utilizan para el revestimiento de hornos industriales. El riesgo de inhalación de compuestos ricos en cromo no es despreciable (Peltier, 1981).

Producción de pigmentos a base de cromo

Durante la fabricación o utilización de los pigmentos puede producirse el contacto cutáneo o la inhalación de polvo. En general se observa una tendencia a reducir la utilización del cromo en estos productos. Según la A.F.M.E. (Agence Francaise por la Maitrise de l'Energie) el consumo de pigmentos a base de cromo, pasó de 1200 Tn, en 1978, a 300 Tn en 1986.

Industria textil y del cuero

Como mordiente de la lana y el algodón se utilizan cromatos y bicromatos. El curtido de las pieles se realiza por precipitación de las proteínas con una sal de cromo (dicromato de sodio o sulfato de cromo). Como los baños no están siempre confinados puede producirse además de un contacto cutáneo, la inhalación de aerosoles (Peltier, 1981).

Industria de la madera y de la construcción

Los cromatos y dicromatos son utilizados como conservantes de la madera. El cromo se encuentra presente en el cemento y representa alrededor del 80% de las alergias cutáneas entre los albañiles y trabajadores de la construcción (Peltier, 1981).

Artes gráficas

El contacto con el cromo (pigmentos) se produce a través de tintas de impresión, trabajos de litografía, fotografía, etc. y el principal riesgo deriva del contacto cutáneo (Peltier, 1981).

Otras fuentes de exposición a cromo

Cromo en el agua, suelo y aire ambiental

Las cantidades de cromo presentes en las aguas de ríos y lagos del mundo varían desde concentraciones insignificantes, 2 ppm en el río Amazonas, (Bowen, 1979) a 20 ppm (Yamazaki, 1980). La presencia del cromo en el suelo se incrementa de forma notable en las zonas donde se localizan residuos de industrias que utilizan compuestos de cromo. Así, en España, el sector del cuero representa una carga contaminante de unos 3 Kgrs., de Cr por tonelada de piel curtida (Poschenrieder et al., 1986).

Otras fuentes de contaminación del suelo son los fangos de las depuradoras, el uso de fertilizantes fosfatados conteniendo cromo (Languryhr et al., 1977) y los residuos de las basuras (Berrow & Webber, 1972).

Cromo en los alimentos y bebidas

El cromo es considerado un nutriente, ya que su déficit acarrea una intolerancia a la glucosa y alteraciones en el metabolismo de los lípidos, aminoácidos y proteínas (Mertz, 1969, citado por Minoia, 1987). Recientemente se han publicado varios estudios que relacionan un déficit nutricional de cromo con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y lipídico, lo que conduciría a un incremento en la morbilidad por coronariopatías (Simionoff, 1984; Conri, 1986). Por ello, se ha sugerido que una dieta rica en cromo, o un aporte suplementario de cromo biológicamente activo, podría proteger contra la arterioesclerosis (Anderson & Kozlovsky, 1985). El aporte de cromo, aconsejable como ingesta diaria, es entre 50 y 200 μg , ya que no se conoce la cantidad de cromo trivalente que se absorbe. Los estudios de Kumpalainen et al (1979, 1980) mostraron que la ingesta diaria normal es mayor en EEUU (78 $\mu\text{g}/\text{día}$) que en Alemania (62 $\text{mg}/\text{día}$), pero en ambos casos la ingesta es claramente inferior a los 200 $\mu\text{g}/\text{día}$. Deng, (1987), realizó un estudio, en China, sobre el contenido de cromo en vegetales y animales (carne y pescado) y obtuvo cifras de 0,80 y 1,04 ppm, respectivamente. Haguenoer et al.,

(1981) estimaron el aporte alimentario en 52 $\mu\text{g}/\text{día}$ de media (rango 5-115 $\mu\text{g}/\text{día}$).

Las bebidas pueden contribuir de forma significativa en el aporte diario de cromo, ya que según los estudios realizados por Jennings y Howards, (1980), los vinos comerciales contienen unos 450 ng/ml, la cerveza 300 ng/ml y los licores unos 135 ng/ml. En el agua de bebida las concentraciones de cromo son inferiores a 10 ng/ml. (Meranger et al, 1981).

IV. TOXICOCINÉTICA DEL CROMO

Absorción

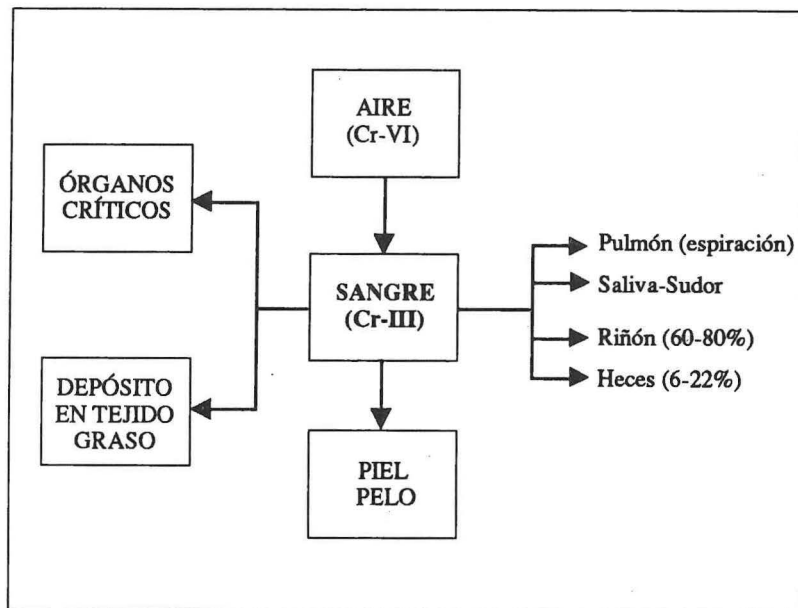
La absorción de cromo se produce, esencialmente, a través de las vías respiratorias, si bien en condiciones fisiológicas la vía digestiva es la puerta de entrada más importante (Langard, 1982). Distintos factores modulan a la absorción de cromo: a nivel digestivo dependerá de la valencia del cromo, de la acidez del jugo gástrico y del tiempo de absorción (Underwood, 1981). En la absorción respiratoria influyen el tamaño de las partículas inhaladas y los factores que controlan el clearance pulmonar. Se ha sugerido que la concentración de cromo pulmonar aumenta con la edad, indicando la deposición, en el tejido pulmonar, el cromo contenido en el aire ambiental (Langard, 1982).

Absorción pulmonar

El cromo puede entrar en contacto con el aparato respiratorio en forma de vapores, aerosoles o polvo. Los vapores de anhídrido crómico y de sales de cromo hexavalente se depositan sobre la superficie del aparato respiratorio y ejercen una acción caústica.

La absorción de polvo de cromo depende de sus propiedades fisicoquímicas: dimensión, peso, solubilidad, tensión superficial; y de la actividad vibrátil de los cilios, de los macrófagos alveolares, y del drenaje linfático pulmonar (Franchini et al., 1975, citado por Langard, 1982).

GRAFICO 1. TOXICOCINÉTICA DEL CROMO



Los aerosoles inhalados, transportando partículas de cromo de baja solubilidad, se depositan en la vía aérea siguiendo el patrón aerodinámico de deposición de los aerosoles: es decir, que las partículas de más de 5 μm MMAD (diámetro aerodinámico de masa media) se depositan en las vías aéreas altas, mientras que las de 5 a 2 μm son depositadas en el árbol bronquial y las más pequeñas, sobretudo las menores de 0,5 μm , lo hacen en la región alveolar (Lippmann et al., 1980; Langard, 1983).

Las partículas que se depositan en el epitelio ciliado, entre la tráquea y los bronquiolos terminales, son eliminadas más rápidamente que las que se depositan en el alveólo. Las partículas pequeñas, al estar durante más tiempo en las vías aéreas, son más fácilmente absorbidas que las partículas depositadas en el árbol bronquial (Pavia et al., 1980; Lippmann et al., 1980).

Absorción gastrointestinal

La absorción digestiva del cromo administrado por vía oral depende de variables como la valencia del cromo, la forma química, la hidrosolubilidad, la acidez del tracto gastrointestinal (GI) y el tiempo de paso a través del tracto GI (Donalson & Barreras, 1966, citados por Langard, 1982). Los compuestos de cromo trivalente son, en general, peor absorbidos que los hexavalentes y no superan, respectivamente el 1% y el 5% de la dosis ingerida (Langard & Norseth, 1977; Haguenoer, 1981).

Absorción cutánea

La absorción cutánea del cromo ha sido estudiada por Liden & Lundberg, (1979) interesados en la cinética de una sal de cromo hexavalente (dicromato de potasio) aplicada en forma de test epicutáneo.

Baetjer., en 1959, examinó una biopsia de piel recogida en un obrero previamente ocupado en la industria de los cromatos, pero que desde hacía tres años no estaba expuesto. El fragmento contenía 11,9 µg de cromo por mg. de tejido y demostraba así que el cromo hidrosoluble podía ser absorbido por la piel y convertirse en una forma insoluble retenida por el organismo durante años (Pedersen, 1982).

Esta absorción cutánea depende del tipo de compuesto, de su concentración, del tiempo de contacto (Baranowska-Dutkiewicz, 1981), y se facilita cuando la piel está irritada por la acción caústica del cromo y puede incluso conducir, cuando la piel está quemada, a una insuficiencia renal aguda (Harry et al., 1984).

Transporte y distribución del cromo

El cromo puede pasar a través del espacio intercelular broncopulmonar y del aparato digestivo, o bien, como Cr (VI) atravesar la membrana celular por simple difusión. Otro mecanismo sugerido ha sido la endocitosis. Una vez el Cr (VI) ha penetrado en la célula es, en parte, reducido a Cr (III) con intervención de los grupos donadores de electrones, sistemas Glutathion (GSH) NADPH ó NDH,

y en parte permanece en estado hexavalente ya que, a pH fisiológico el poder reductor es limitado, permaneciendo el Cr (III) y el Cr (VI) en el citoplasma. El Cr (VI) no reducido puede abandonar la célula por difusión y pasar al plasma. Este mecanismo de transformación es característico tanto de la célula epitelial, como del glóbulo rojo (Langard, 1982).

En el plasma, el Cr(III) es transportado unido a proteínas séricas del tipo de la transferrina y una proteína de bajo peso molecular, aislada por Yamamoto en 1981. Cuando el cromo hexavalente sobrepasa la capacidad reductora del plasma (fijada en 2 ppm), penetra en los eritrocitos y allí es reducido a Cr (III) mediante los sistemas redox (GSH y NADPH) y permanece unido al glutatión y la hemoglobina (Korallus, 1984). Estas observaciones concuerdan con los estudios de Cavalleri & Minoia, (1985), quienes demostraron que el Cr (VI) es rápidamente reducido a Cr (III) en el hematíe, pero no en el plasma, y que la exposición a Cr (VI) provoca un aumento de cromo en el hematíe, mientras que la exposición a Cr (III) provoca un incremento significativo del cromo plasmático.

Distribución tisular del cromo

Las concentraciones de cromo en los tejidos varían notablemente dependiendo de factores como la raza, región geográfica y la edad. Se describen a continuación los estudios más significativos (Tabla 3).

Como puede observarse existen grandes variaciones, que en parte han sido atribuidas a los métodos analíticos, a la contaminación extrínseca del acero inoxidable de los recipientes de recogida de las muestras y a las propias variaciones individuales (Alderson, et al, 1981).

Aunque Teraoka (1981) demostró que, en trabajadores expuestos, los pulmones son un depósito importante de cromo, su determinación no constituye un procedimiento útil para la monitorización de trabajadores, ya que, como puntualizaron Gerdbacksson et al., (1984), la cantidad de cromo en los tejidos bronquiales y pulmonares no parece estar asociada con la inducción de cáncer broncopulmonar (Winsberger et al., (1987), aunque en algunos casos se han encontrado mayores concentraciones en trabajadores con cáncer de pulmón y

TABLA 3. CONCENTRACIONES TISULARES DE CROMO

AUTOR/AÑO	ÓRGANO	CONCENTRACIÓN	COMENTARIO
Baetjer (1959)	pulmón	100 µg/g peso seco 160 µg/g peso seco	indiv. 10 años exp. indiv. 15 años exp.
Morgan (1972)	hígado	110 ± 70 µg/g	diabéticos adultos
Tsuneta et al (1980)	pulmón	60 µg/g peso h. (valor medio)	lóbulo sup. 8 trabaj. exp. durante 8-32 a.
Hyoto et al (1980)	pulmón pulmón riñón riñón	7100 ngCr/g peso h. 97-292 ng/Cr g peso h. 126 ngCr/g peso h. 12 ngCr/g peso h.	trab. con cáncer de pulmón exp. 30 años controles no exp. mismo trabj. exp. control no expuesto
Teraoka (1981)	pulmón riñón	1.4 ppm/peso seco 0,45 ppm/peso seco	autopsias trab. exp. idem.
Vuori & Kumpalain (1987)	hígado bazo	8 ng/g peso h. 15 ng/g peso h.	niños diabéticos
Winsberger et al (1987)	pulmón	5-15 µg/g peso h.	mayores conc. en apex pulmonar
Raithel et al (1987)	pulmón	204 ng/g (media)	autopsias indiv. no expuestos
Letourneux et al (1987)	pulmón	523-787 ng/g (tejido húmedo)	32 muestras de toracotomías
Luna-Descalzo et al (1988)	piezas dentarias	0,50 ± 0,65 ppm	correlac. positiva con la edad
Raithel et al (1989)	pulmón	130-280 ng/g peso h.	autopsias indiv. no expuestos

expuestos a cromatos (Tsuneta, 1980). Recientemente Raithel et al., (1987), han investigado la presencia de cromo y níquel en autopsias de 30 individuos, no expuestos ocupacionalmente, de los cuales 6 fallecieron por suicidio, 13 por accidente de tráfico o laboral y 11 por intoxicación o infarto de miocardio. Las concentraciones medias (por peso húmedo) obtenidas fueron de 130-280 ng/g. para el cromo y 20-40 ng/g. para el níquel .

Por lo que respecta al riñón, los estudios experimentales de Mutti, en 1979a, pusieron de manifiesto que, después de la inyección de una dosis única de dicromato potásico, los valores más altos se hallaron en el cortex renal, seguido del hígado, bazo, pulmón, médula y hueso. Si la administración se hacía en dosis repetidas, las tasas eran más moderadas, excepto para el bazo y el hueso.

Distribución del cromo en la sangre

Los niveles de cromo sérico aceptados son del orden de 0,1-02 ng/ml. (Kayne et al., 1978; Saner, 1980) pero su utilización en Medicina Laboral es mínima, ya que no constituye un buen indicador de la carga corporal de cromo (Mertz, 1969, citado por Minoia, 1987; Borgetti, 1977).

A partir de los años 80 se le prestó más interés al observar algunos autores que las cifras de cromo sérico eran más bajas en pacientes diabéticos que en sujetos normales (Rabinowitz et al, 1980; Thompson, 1980), observación que ya había sido hecha por Mertz, en 1969, al decir que un compuesto proteico que contenía cromo actuaba como un co-factor para la eficacia de la insulina. El déficit de cromo reduce el Factor de Tolerancia a la Glucosa (FTG) y descompensa a los diabéticos, que pueden ser recuperados con la administración de sales de cromo trivalentes (Korallus, 1984).

El contenido de cromo en plasma, plaquetas y hematíes ha sido hasta época reciente, poco estudiado. Sin embargo, la determinación de cromo intraeritrocitario parece constituir un indicador fiable y sensible de la carga corporal de cromo.

En estos estudios las concentraciones que se han encontrado se recogen en la tabla 4.

TABLA 4. CONTROL BIOLOGICO DEL CROMO

Davidson y Secret (1972).....	5,1 µg/L en plasma
Kayne et al (1978).....	0,14 µg/L en plasma
Kasperek et al (1979)	8,2 ± 2,9 ng Cr/g en plaquetas
Rabinowitz et al (1980)	28± 2,0 ng Cr/ml en hematíes
Korallus et al (1984)	14,4 µg Cr/L sangre total
	6,7 µg Cr/L plasma
	8,6 µg Cr/L eritrocitos
Minoia et al (1987)	0,21 ± 0,10 (0.04-0,55) mujeres
Cr - sérico (µg/L)	0,18 ± 0,15 (0.06-0,54) hombres
Minoia et al (1987).....	0,18 ± 0,09 (0.05-0,39) mujeres
Cr-hematie (µg/L)	0,18 ± 0,07 (0.05-0,38) hombres

Excreción

Los riñones y el tracto gastrointestinal son las principales rutas de eliminación del cromo corporal. Investigaciones posteriores mostraron que la excreción biliar juega un papel relevante en la excreción gastrointestinal del cromo, que pasa a la bilis por difusión, gracias a la capacidad de la célula hepática de reducir el Cr (VI) a Cr (III) (Cikrt & Bencko, 1979; Sayato et al., 1980; Langard, 1982).

El cromo absorbido es eliminado del organismo en dos tiempos: una *fase rápida* (1-2 días), que representa el clearance de la sangre, y una *fase lenta*, que representa el clearance de los tejidos. El tejido adiposo y el músculo retienen el cromo durante unos 15 días, mientras que el bazo y el hígado pueden almacenarlo hasta 12 meses. La vida media estimada, en ratas, determinada con cromo marcado con radioisótopos, fue de 22 días para el Cr (VI) y 92 días para el Cr (III) (Sayato et al., 1980).

Excreción urinaria

Experimentalmente, Van Tongeren, (1966), demostró que, después de una única administración de cromo trivalente, la excreción renal del metal comenzaba 20 minutos más tarde y era del 65% a las

24 horas. La eliminación tiene lugar por vía renal en un 50%, mientras que el clearance fecal es de un 10%. Una parte residual del cromo permanece en el resto de tejidos, principalmente en la piel corporal.

Más tarde Mutti et al., (1979) administraron cromato de potasio subcutáneamente a ratas y siguieron la excreción urinaria. Observaron una buena correlación entre la concentración de cromo en el cortex renal y la fracción excretada. En trabajadores, una exposición prolongada puede causar un acúmulo progresivo del metal y alterar la mecánica de la excreción a través de una reducción de la reabsorción tubular, que a su vez aumenta el clearance renal del cromo difusible (Franchini, 1978; Minoia et al., 1985, citado por Minoia, 1987).

En individuos no ocupacionalmente expuestos, la eliminación urinaria de cromo es equivalente a la absorción. Las diferencias observadas en distintos estudios (Tabla 5) puede ser debida a diferencias individuales, o a una distinta sensibilidad y especificidad de las técnicas de medida.

**TABLA 5. VALORES DE CROMO URINARIO (Cr-U)
EN INDIVIDUOS NO EXPUESTOS OCUPACIONALMENTE**
(1 µg/g creat = 2,17 umol/mol)

AUTOR/ES	AÑO	PAÍS	Nº INDV.	Cr-U
Matsuoka	1971	Japón	27	2,4 ± 1,4 µg/g creat
Schaller et al	1973	EEUU	60	1,9 ± 0,9 µg/L
Franchini et al	1975	Italia	45	1,0 ± 0,3 µg/g creat
Berode & Guillemin	1977	Alemania	15	1,9 ± 1,2 µg/g creat
Puntsar et al	1977	Finlandia	234	3,6 - 3,7 µg/L
Mettrico	1978	Italia	316	6,7 µg/L g (0-36,6)
Nomiyama et al	1980	Japón	186	0,41 ± 0,37 µg/L
Kumpulainen	1980	EEUU		0,79 µg/L (media)
Anderson et al	1983	EEUU	42	0,23 µg/L
Minoia et al	1983	Italia	244	0,28 ± 0,2 µg/L (0,1-5,2)
Minoia et al	1984	Italia	310	0,59 ± 0,26 µg/L
Minoia et al	1987	Italia	140	0,55 ± 0,21 µg/L (0,08-1,2)
Minoia et al	1987	Italia	170	0,62 ± 0,30 µg/L (0,08-2,1)
Kiilunen et al	1987	Finlandia	155	0,08 µg/L (media geom.)

V. TOXICIDAD DEL CROMO Y SUS COMPUESTOS

Si bien el cromo ejerce su acción tóxica fundamentalmente sobre la piel, región otorrinolaringológica y pulmón (Haguenoer 1984), la mayor parte de cuadros tóxicos se producen por absorción dérmica en las industrias galvánicas que utilizan cromo en cantidades elevadas. Más recientemente se ha llamado la atención sobre la nefrotoxicidad del cromo. Korallus et al., (1984), estimaron que, si bien la intoxicación aguda por compuestos de cromo hexavalentes es rara en la industria, la capacidad de estos compuestos para producir una insuficiencia renal fatal, por necrosis tubular, justifica el desarrollo de estudios que profundicen en su conocimiento.

En casos de intoxicación ha podido constatarse que la administración i.v. de dosis repetidas de ácido ascórbico (AA) facilita la reducción de Cr (VI) a Cr (III) y acelera la eliminación corporal de cromo. En casos de demorarse la atención médica se ha demostrado la eficacia de la administración de AA, administrado por vía oral (Powers et al., 1984; Korallus, 1984).

Toxicidad aguda

Si bien se han descrito algunos casos de intoxicación aguda por absorción cutánea, tras la aplicación de ungüentos conteniendo cromo (Haguenoer, 1981) la mayoría de casos graves lo han sido por ingestión.

Por ingesta oral, la dosis considerada letal se sitúa entre 1 y 16 gramos, si bien en algún caso de ingestión accidental masiva, y pese a una insuficiencia renal aguda, se consiguió recuperar al trabajador mediante hemodiálisis y tratamiento quelante (Pedersen & Morch, 1978).

La NIOSH, en 1979, estimó en 50 mmg/kg la LD50 para el dicromato sódico en humanos. Un fracaso agudo, renal y hepático, ha sido reportado después de la exposición a dosis iguales o superiores a 1-2 mg Cr (VI)/Kg peso. Tras la ingestión de 5 g de cromatos estos efectos tóxicos pueden ocurrir 12 horas después de la ingesta. Con cantidades inferiores (1-2 gramos en adultos) los efectos pueden retrasarse 1-4 días. Sin embargo son pocos los datos científicos que avalan estos hechos, por lo que se justifican estudios posteriores.

Después de la ingestión de un compuesto hexavalente de cromo se presenta dolor abdominal, vómitos y más tarde fallo renal agudo y fracaso hepático. Paralelamente pueden aparecer hemorragias digestivas, hemólisis intravascular y secundariamente al fallo renal o hepático puede afectarse el sistema nervioso central. Un cuadro clínico similar se presentó en un chico de 14 años que ingirió 1,5 gr. de dicromato sódico. Veinticuatro horas después del ingreso presentó anuria con cifras de nitrógeno ureico sérico (BUN) de 67 mg/100 cc. Pese a ser tratado con diálisis peritoneal y dimercaprol, falleció a los 8 días del ingreso. Los hallazgos histopatológicos mostraron unos riñones edematosos, necrosis tubular e infiltrado leucocítico, mientras que los glomerulos permanecieron inalterados (Kaufman et al., 1970). Sharma et al., (1978) aportaron un caso de intoxicación aguda en una joven de 18 años, con fallo renal y hemólisis intravascular, después de la ingestión de unos pocos gramos de dicromato potásico (Cr-VI) y que fue tratada con éxito con hemodiálisis. Para una revisión de la intoxicación aguda por ingestión de cromatos vease Sanz et al., 1991.

Kelly et al, en 1982, comunicaron un caso de muerte tras la inmersión accidental en una solución de sulfato de cromo. El paciente presentó quemaduras cutáneas, insuficiencia renal aguda y hemólisis intravascular que le condujeron a la muerte en 47 horas. Por su parte Yoshio et al., (1987), reportaron el caso de un niño de 9 años que cayó en un barril conteniendo ácido crómico y permaneció con las extremi-

dades inferiores sumergidas durante 5 minutos. Los niveles de cromo en plasma y orina fueron muy elevados y requirió hemodiálisis por anuria. Este episodio corrobora los datos reportados por Harry et al., (1984), que sugirieron que las lesiones cutáneas producidas por el ácido crómico aumentan la reabsorción cutánea. En este último estudio la concentración de cromo en los eritrocitos (10.000 µg/L) fue muy superior a la del plasma (1500 µg/L). Esta mayor concentración eritrocitaria es característica de las intoxicaciones por Cr (VI). Por contra, el Cr (III) se localiza en el plasma (Kelly et al., (1982).

Otro caso de intoxicación mortal por ingesta de compuestos de cromo fue reportado por Saryan & Reedy, (1988). El líquido, con un pH inferior a 0,5, contenía una concentración de 14 gr.Cr/litro. El paciente falleció al cabo de 30 días, después de haber sido dado de alta, y probablemente por hemorragia gastrointestinal masiva. En la tabla 6 se relacionan los episodios de intoxicación más significativos.

TABLA 6. CONCENTRACIÓN DE CROMO EN SUERO DE INTOXICADOS

Autores/año	Compuesto	Vía de entrada	Cromo sérico	Resultado
Ellis et al., 1982	Dicromato sódico	Ingesta	5,7mg/L	fatal
Kaufmann et al., 1970	Dicromato potásico	Ingesta	13,86 mg/L	fatal
Petersen y Morch, 1978	Acido crómico	Ingesta	2,94 mg/L	Sobrevivió
Schlatter y Kissling, 1973	Dicromato potásico	Ingesta	8,41 mg/L	fatal
Fritz et al., 1960	Dicromato potásico	Cutánea	4,05 mg/L	fatal
Schiffil et al., 1982	Acido crómico	Cutánea	2,2 mg/L*	Sobrevivió
Korallus et al., 1984	Acido crómico	Cutánea	1,5 mg/L*	Sobrevivió
Leonard et al., 1982	Dicromato sódico	Cutánea	0,88 mg/L+	fatal

* 4 días después del accidente

+ autopsia 12 días después del accidente.

Adaptado a partir de los datos de Korallus et al., 1984.

Toxicidad crónica

La exposición crónica a cromo puede dar lugar a manifestaciones en piel y mucosas (tabique nasal), aparato respiratorio, riñón e hígado, efectos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénos y otros efectos menos significativos.

Efectos sobre piel y mucosas

Los compuestos de cromo pueden causar lesiones cutáneas por una reacción irritante primaria (úlceras por cromo) y dermatitis alérgica de contacto. En el hombre, el cromo hexavalente es el sensibilizante más frecuente, siendo discutida la participación del Cr (III) (Fregert, 1981). La dermatitis por cromo es particularmente frecuente en los trabajadores de la construcción y ha sido atribuida a la presencia de Cr (VI) en el cemento (Cronin, 1980).

En España, los trabajos de Romaguera y Grimalt, (1980) pusieron de manifiesto que de los 4600 casos de dermatitis estudiados en el período 1973-1977, el 61% eran alergias al cromo. No obstante, se observa un continuo descenso en la incidencia de dermatitis por cromo, tal como han puesto de manifiesto, en Austria, Gailhofer y Ludvan (1987), y que en parte ha sido atribuido al sulfato de hierro añadido al cemento, que reduce el Cr (VI) a su forma trivalente (Fregert, 1981). Sin embargo otros autores han encontrado un descenso en las dermatitis por cromo, incluso antes de la introducción del sulfato ferroso en el cemento (Farm, 1986). Estas reacciones alérgicas se ven favorecidas por la presencia de abrasiones cutáneas y el uso de detergentes o soluciones alcalinas (Rudzki et al., 1978).

La ulceración o perforación del septum nasal en trabajadores expuestos a cromatos es debida generalmente a exposiciones elevadas, hecho bastante frecuente en procesos industriales anteriores a la Segunda Guerra Mundial (Rinehart & Gad, 1986), aunque no es infrecuente su presentación actual.

Las úlceras, que habitualmente se localizan en el dorso de las manos, son indolóras y curan muy lentamente. Los responsables más importantes de estas úlceras tórpidas son el ácido crómico, los cromatos y los dicromatos que pueden además provocar ulceración y

perforación del septum nasal (Barrows, 1984; Bidstrup, 1983; Dorman, 1981; Lee y Goh, 1988; Neri, 1980).

Efectos broncopulmonares

Los efectos broncopulmonares de los compuestos de cromo son conocidos desde 1932, fecha en que Joules y Lond aportaron la descripción de un trabajador de la industria galvánica que presentó un cuadro de asma bronquial. Otros casos de sensibilización respiratoria han sido reportados por Royle (1975), y Moller et al., (1986). Estos últimos autores describen el caso de un trabajador de 29 años, soldador en una industria galvánica, y que presentó un cuadro de angioedema, urticaria y broncoespasmo severo tras la exposición a vapores y aerosoles de cromo.

Otras alteraciones broncopulmonares descritas son la presencia de bronquitis crónica (Reggiani et al., 1973), alteración de la dinámica ventilatoria y de la difusión pulmonar (DLCO) (Capodaglio et al., 1975).

Cáncer broncopulmonar y exposición a cromo

Las evidencias epidemiológicas de la asociación entre la exposición a cromo y el cáncer de pulmón son numerosas. En 1911 y 1912 se describieron en Alemania dos casos de cáncer de pulmón en trabajadores de una industria de producción de tintes. El autor de estas observaciones (Pfeil, citado por Hayes, 1982) publicó más tarde 5 nuevos casos que también fueron atribuidos al cromo. A partir de entonces, esta fuerte asociación se ha puesto en evidencia por la mayor tasa de mortalidad, por cáncer de pulmón, observada entre los trabajadores de las industrias productoras de cromatos, pigmentos a base de cromo, galvanoplastia y fundiciones (Hayes, 1982). Dada la extensión que supondría tratar aquí los estudios realizados sobre el tema, optamos por un cuadro resumen que recoge los principales hallazgos epidemiológicos (Tabla 7).

La evidencia experimental y epidemiológica es consistente con la denominación del cromo como cancerígeno demostrado para el hombre. No obstante, y de acuerdo con Petrilli y de Flora, (1987), no

TABLA 7. RESUMEN DE LOS PRINCIPALES ESTUDIOS SOBRE CÁNCER BRONCOPULMONAR Y LA EXPOSICIÓN A CROMO Y SUS COMPUESTOS

Autor/año	Población estudiada/ duración follow-up desde primera expos.	Estima- ción RR	Población de comparación
Machle y Gregorius (1948)	1000 a 1450 trabajadores / Follow-up 4-47 años	>29	Tasas mortalidad refinería petróleo
Mancuso (1975)	332 trabaj. empleados entre 1931-1937 / 37 años de follow up	7,8	Tasas mortalidad masculina (1964)
Ohsaki et al., (1978)	133 trabajadores / 26 años de follow up	49	Tasas mortalidad Japón
Hayes et al., (1979)	2101 trabaj. empleados entre 1945-74 / mínimo 90 días a 25 años	2.0	Tasas mortalidad
Alderson (1981)	Empleados > 1 año entre 1948-1977 / 1 año a > 20 años	2.4	Tasas mortalidad G.B. 1949-197 años
Sato et al., (1981)	Trabaj. empleados > 1 año entre 1918-75 / mínimo 3 años	9.5	Tasas mortalidad específicas
Korallus et al., (1982)	Trabaj. empleados > 1 año entre 1948 - 1978/1 año	2.1	Tasas mortalidad
Davies (1978,1979)	646 hombres empleados> 1 año en pigmentos de cromo / > 10.5 años de follow -up	1.8	Tasas mortalidad ajustadas
Frentzel Beyme (1983)	Empleados industria de pigmentos de Cr/ Follow-up > 10 años	2.0	Tasas mortalidad local
Royle (1975)	1056 trabaj. empleados > 3 meses / 2 años	1.9	Tasas mortalidad en no expuestos
Waterhouse (1975)	5.000 trabaj. / No establecido	1.4	No especificado
Okubo y Tsuchiya (1979)	889 trabaj. expuestos > 6 meses en ind. de cromados / más de 6 años	< 1	Mortalidad específica para hombres
Franchini (1983)	124 trabaj. empleados > 1 año entre 1951-1981 / más de 10 años	3.7	Población masculina italiana

RR = riesgo relativo (número de veces que es más frecuente el cáncer entre los expuestos, respecto a los no expuestos).

TABLA 7. (Continuación)

Autor/año	Población estudiada/ duración follow-up desde primera expos.	Estimación RR	Población de comparación
Pokrovskaya y Skabynina (1973)	Empleados en industria ferrocromo entre 1955-69 / follow up no establecido	3,2	Tasas mortalidad locales
Axelsson et al., (1980)	1986 trabaj. empleados > 1 año entre 1930 y 1975 / 75 % > 15 años	0,7	Tasas mortalidad locales
Langard et al., (1980)	976 trabaj. empleados > 1 año en ind. de ferrocromo / más 17 años	2.3 a 8.5	Tasas de incidencia pobl. no expuesta
Sjogren (1980)	234 trab. soldadores acero al Cr. empleados más 5 años entre 1950-1965	4.4.	Tasas mortalidad 1955-1977

Modificada de Hayes RB. Carcinogenic Effects of Chromium. In: Langard, S. Ed. Biological and Environmental Espects of Chromium. Amsterdam: Elsevier, 1982: 221-247

podemos considerar al cromo como un cancerígeno «universal» ya que la biodisponibilidad y efectos potenciales es diferente para cada tipo de compuesto.

Por su parte, la evidencia experimental acerca de la carcinogenicidad de algunos productos hexavalentes, altamente solubles, es menos fuerte, pero dado su carácter mutagénico y citogenético, demostrado en los test de ensayo cortos, deben ser considerados potenciales cancerígenos para el hombre.

A continuación analizaremos, con mayor detalle, la presencia de cromo en los procesos industriales.

Por industrias las más peligrosas son las *plantas productoras de cromatos* ya que la exposición es múltiple; mezcla de compuestos insolubles (principalmente Cr-(III) y moderada y altamente solubles (básicamente Cr -VI). La fuerza de la asociación entre exposición a cromatos y cáncer pulmonar es elevada; su consistencia se mantiene en distintos estudios realizados en distintos países y por diferentes autores; existe una relación dosis-respuesta y una especificidad de acción tumoral (pulmón). La variación en las tasas de mortalidad,

encontradas en los distintos estudios, es importante y va desde un elevado riesgo relativo ($RR=29$) en el estudio de Brinton et al., (1952), a cifras bastante más bajas ($RR=2.0$) en el estudio de Korallus et al., (1982). Esta discrepancia puede explicarse por diferencias en la duración y/o intensidad de la exposición, por la duración del período de seguimiento (follow-up) ó por el porcentaje de la cohorte en el follow-up.

En las industrias de *producción de pigmentos de cromo* la exposición es principalmente a Cr (VI) y también aquí hay clara evidencia de un mayor riesgo de cáncer de pulmón, demostrada por distintos autores en diferentes países: Noruega (Langard y Norshet, 1975,1979; Langard, 1983), y Gran Bretaña (Davies, 1978,1984).

En las *industrias de acero ferrocromico* los trabajadores están expuestos a mezclas de cromo; predomina el Cr (III) y Cr-metálico, pero sin embargo contienen un 10-30% de cromo soluble hexavalente, por lo que cabe esperar un incremento del riesgo de cáncer de pulmón. No obstante, los riesgos relativos (RR) publicados, son sustancialmente más bajos que los hallados en las industrias de producción de cromatos. Dados los problemas metodológicos y los resultados dispares, el hallazgo, en estas industrias, de un riesgo aumentado de cáncer respiratorio, debe ser tomado con prudencia (Langard et al., 1980; Axelsson et al., 1980). Más recientemente se ha prestado atención al riesgo de los soldadores de aleaciones de cromo-níquel, encontrándose un riesgo aumentado, que requiere estudios posteriores para corroborar estos primeros hallazgos (Becker et al., 1985; Sjogren et al., 1987).

En las *industrias de galvanizados de cromo e industrias afines*, los trabajadores están expuestos a cromatos altamente solubles (ácido crómico hexavalente). También aquí, la limitación de estudios, la escasa fuerza de la asociación y la falta de consistencia de las investigaciones plantea dudas sobre la asociación, pero el hallazgo de una relación dosis-respuesta, en algunos de estos estudios (Waterhouse, 1975; Franchini et al., 1983; Sorahan et al., 1987), es ciertamente sugestiva de una relación causal.

En este momento parece oportuno hacer algunos comentarios; como ha puntualizado Langard, (1983), al revisar los estudios

epidemiológicos se observa que, en muchas ocasiones, las determinaciones ambientales de cromo se han realizado en un momento de tiempo cercano al final del período de observación (Mancuso, 1951; Langard, 1980; Axelsson, 1980). Estas mediciones no corresponden al período de exposición que interesa al estudio epidemiológico, y no aportan datos acerca del nivel medio de exposición ni de los cambios a lo largo del tiempo.

No existe una dosis umbral, por debajo de la cual puede garantizarse una ausencia de efecto. Un estudio realizado por Braver et al., (1985), en trabajadores expuestos a concentraciones de cromo hexavalente por debajo del límite permisible ($52 \mu\text{m}^3$) mostró un exceso de cáncer pulmonar.

Los cromatos hexavalentes, de moderada solubilidad, principalmente el cromato de calcio (Cr-VI) son considerados potentes carcinógenos, lo que se ha demostrado a nivel experimental (Levy y Venitt, 1986). En cambio, los compuestos trivalentes parecen no ser carcinogénicos, si bien Zober, en 1979 (citado por Haguenoer, 1981), observó tres casos de cáncer que atribuyó al cromo trivalente. Recientemente se ha cuestionado la inocuidad del cromo trivalente, por lo que parece prudente mantener una vigilancia adecuada a la espera de resultados más concluyentes (Norseth, 1986).

Efectos nefrotóxicos del cromo

Los efectos nefrotóxicos fueron puestos de manifiesto, experimentalmente, por Hunters y Roberts, en 1933, al administrar, subcutáneamente, una solución acuosa al 2% de dicromato potásico y observar la destrucción del epitelio del túbulo contorneado renal. Más tarde, Mosinger y Fiorentini, en 1954, administraron 5 mg/Kg de dicromato potásico, por diferentes vías y también observaron la destrucción de las células del túbulo renal. Estos, u otros cambios similares, en la estructura del túbulo contorneado renal, fueron observados por otros muchos autores, en estudios con animales de experimentación, evidenciándose la lesión tubular por alteraciones en la actividad de diferentes enzimas, proteinuria y glucosuria (Baines, 1965).

Una tumefacción del túbulo proximal, pérdida de microvillis e

hinchazón mitocondrial ha sido observada por otros autores (Baetjer et al., 1974; Franchini et al., 1978; Langard, 1980). Franchini et al., (1979), después de inyectar subcutáneamente dicromato potásico (15 mg/kg) en ratas, observaron cambios histológicos a nivel tubular, pero no en el índice de filtración glomerular (IFG). Kirschbaum et al., (1981), usando microscopia electrónica, estudiaron las alteraciones en el borde en cepillo del túbulo proximal de ratas, inducidas por la administración subcutánea de cromato sódico (20 mg/kg). Durante el fallo renal agudo, las alteraciones en el transporte tubular fueron más importantes que los cambios en el índice de filtración glomerular (Langard y Norseth, 1986).

Los estudios realizados en ratas por Bernt, (1976), no mostraron diferencia entre la nefrotoxicidad de monocromatos y dicromatos. Sin embargo, los dicromatos inhiben más fuertemente los procesos de transporte renal.

Después de administrar dicromato potásico (Cr-VI) y nitrato crómico (Cr-III) con objeto de comparar la toxicidad de ambos compuestos, varios autores han observado cambios degenerativos y necróticos más importantes con el dicromato potásico. Recientemente, Srivastava et al., (1985), revisaron comparativamente, la toxicidad hepática y renal del Cr (III) y Cr (VI). Estos autores observaron que el Cr (VI) inhibe la actividad glutathione S-transferasa de forma más significativa que el Cr(III), pero concluyen que los compuestos solubles de cromo tienen un potencial tóxico, independientemente de su valencia, lo cual justifica una adecuada protección frente a ambos tipos de compuestos.

En trabajadores profesionalmente expuestos también se observó nefritis tubular con destrucción del epitelio (Otha, 1940; Simonds y Hepler, 1945, citados en Tandon, 1982), si bien la mayoría de los casos descritos en población laboral corresponden a episodios de intoxicación aguda (Langard y Norseth, 1986; Sanz et al., 1991).

Posteriormente, Franchini et al., (1978) demostraron que el clearance renal del cromo difusible se incrementaba en trabajadores de baños galvánicos con altas exposiciones y Mutti et al., (1979) reportaron un incremento en la excreción urinaria de enzimas (B-glucuronidasa) y proteínas totales, en soldadores expuestos a cromo. Estas primeras observaciones fueron posteriormente confirmadas por

otros autores, utilizando marcadores más sensibles al daño tubular, como son la B-2MG (Lindberg y Vesterberg, 1983) y el antígeno BB-50 frente al borde en cepillo (Mutti et al., 1985).

Lindberg y Vesterberg, (1983), realizaron un estudio con trabajadores en activo y ex-trabajadores de una industria de galvanoplastia, los resultados indicaron un daño tubular, pero éste sería reversible, incluso en trabajadores expuestos a concentraciones de ácido crómico relativamente altas.

Para dilucidar este tema, Franchini y Mutti, (1988), estudiaron la relación dosis-efecto-respuesta entre la excreción urinaria de cromo, la de la proteína transportadora del retinol y del antígeno renal BB-50. Los valores más anormales fueron observados en sujetos con una cromiuria superior a 15 µg/g creatinina. Sin embargo, el deterioro tubular renal no se correlacionaba con la mayor excreción de cromo. Los autores explican este fenómeno postulando que el daño tubular observado en los trabajadores expuestos a cromo, es transitorio y principalmente debido a exposiciones agudas y que los trabajadores se volverían progresivamente resistentes a los efectos de una exposición más severa o prolongada. Un razonamiento similar, basado en que las células regeneradas serían más resistentes a los nefrotóxicos, ha sido realizado por otros autores (Chia et al., 1989) en relación con el cadmio y el mercurio.

No obstante, considerando el potencial efecto nefrotóxico del cromo; que los efectos, a largo plazo, de bajas exposiciones a cromo no han sido definitivamente evaluados; y que algunos estudios relacionan, además del cáncer pulmonar, el cáncer renal con el trabajo en industrias con exposición a compuestos de cromo (Schmauz, 1974; Malke, 1984), parece oportuno aconsejar una vigilancia epidemiológica activa de los efectos del cromo sobre el riñón.

VI. CONTROL BIOLÓGICO Y AMBIENTAL DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS A CROMO

La monitorización continua de la concentración de cromo en la atmósfera laboral constituye el mejor indicador del grado de exposición (Langard y Norseth, 1979).

Numerosos autores se han esforzado en estudiar la correlación entre las concentraciones de cromo en la orina (Cr-U) de los trabajadores expuestos y la concentración ambiental de cromo (Cr-A), ya que, de existir una buena correlación entre ambos parámetros, resultaría más fácil la vigilancia de estos trabajadores.

No obstante, cabe recordar aquí, que la interpretación, metodología y valor epidemiológico del control biológico y ambiental de la exposición, debe ser crítica y correctamente evaluada, ya que son muchos los factores confundentes que pueden alterar la posible relación entre ambos. Una buena revisión y discusión de estos conceptos puede encontrarse en los artículos de Colombi et al., (1989); y Lowry (1987).

Cinética del cromo urinario (Cr-U)

A continuación se comentan los estudios más representativos, que analizan la relación entre los índices renales de exposición (cromo urinario) y la concentración ambiental de cromo (Cr-A), en exposiciones crónicas. Estos autores han estudiado las variaciones de la

cromiuria (Cr-U) a lo largo de la semana laboral y comparan sus valores en relación a los datos ambientales.

- a) *Estudio de Franchini et al., (1975)*: investigaron la excreción de cromo urinario (Cr-U) en un grupo de 20 trabajadores de cromados al finalizar la última jornada laboral, y a las 15-62-110 horas del final de la exposición. Estos autores constataron que, a pesar de un perfil progresivamente decreciente, la excreción urinaria de cromo sólo se había reducido a la mitad al cabo de 62 h. y continuaba con valores dos veces superiores a los límites normales incluso 6 meses más tarde.
- b) *Estudio de Borgetti et al., (1977)*: estudiaron 44 trabajadores de una industria de cromados, cuyas orinas fueron recogidas al inicio y al final de la primera y última jornada de trabajo. Se compararon los resultados con las muestras de 45 controles no expuestos ocupacionalmente y los resultados se reflejan en la tabla 8. La principal conclusión de este estudio es que se produce un fuerte aumento en la excreción urinaria de cromo en la muestra de la última jornada, de donde se deriva que los mecanismos de depuración no consiguen eliminar la totalidad del cromo absorbido, a pesar de que, como demostró Tola (1977), la excreción de Cr-U, en los soldadores, aumenta después de 3 horas de haber iniciado el trabajo.

**TABLA 8. VALORES MEDIOS DE LA EXCRECIÓN
URINARIA DE CROMO EN UN GRUPO EXPUESTO
Y UN GRUPO CONTROL**

	Nº Sujetos	Cr-U µg/L	Cr-U µg/g creat
Expuestos	44	24 (6-79)	20,7 (2,6-113,7)
Controles	45	1,8 ± 0,7	1,0 ± 0,3

- c) *Estudio de Gylseth et al., (1977)*: estos autores recogieron las orinas de 5 soldados, antes y después del trabajo, durante toda la semana laboral y observaron un progresivo aumento de la excreción de Cr-U que variaba en función del grado de exposición. Un mayor nivel de excreción urinaria persistía el lunes por la mañana, antes de iniciar la jornada y después de 2 días de reposo, lo que corrobora la acumulación en el organismo sugerida por Borguetti et al., (1977).
- d) *Estudio de Lindberg y Vesterberg, (1983)*: en esta investigación, realizada sobre 8 sujetos dedicados al cromado electrolítico se puso de manifiesto que, cuando la exposición es elevada, los niveles de cromiuria permanecen menos variables a lo largo de la semana. La hipótesis propuesta por estos autores es que, para altos niveles de exposición, sólo una pequeña parte de Cr (VI) es capturada por los eritrocitos, la mayor parte permanece en el plasma y sería ésta fracción la que daría lugar a los picos de excreción en la orina.

Para explicar la cinética de eliminación del cromo se han propuesto varios modelos. Tossavaïenen et al., (1980), propusieron un *modelo matemático unicompartmental*, que considera al cuerpo humano como un sistema homogéneo, en el cual el material inhalado se mezcla en un volumen de distribución y es excretado por los sistemas de difusión pasiva. Este modelo, a pesar de la simplificación que supone, ya que se cree que el Cr (III) sigue un modelo tricompartmental (Franchini et al., 1978), y que no tiene en cuenta el aclaramiento renal, proporciona unos resultados muy aceptables, principalmente cuando las exposiciones no son muy largas.

Otros autores (Borguetti, 1977; Mutti, 1979; Welinder, 1983) han propuesto, para describir la eliminación de cromo, un *modelo bicompartmental* que estaría constituido por:

- un compartimento rápido, con una vida media de pocas horas,
- un compartimento lento, con una vida media de semanas/años.

Estudios que comparan la excreción urinaria de cromo (Cr-U) con el cromo atmosférico (Cr-A) y/o el tiempo de exposición

- a) *En el estudio de Borgueti et al., (1977)*, citado anteriormente, los mayores niveles fueron hallados en el grupo de pulidores ($37,2 \pm 27,4 \mu\text{gCr/g creat}$) frente al grupo de baños galvánicos ($16,5 \pm 6,1 \mu\text{gCr/g creat}$) y el personal de mantenimiento ($5,4 \pm 3,7 \mu\text{gCr/g creat}$). Concluyeron diciendo que los niveles de cromo en sangre solo aumentan en intoxicaciones agudas, pero apenas varía en exposiciones crónicas.
- b) *Estudio de Gylseth et al., (1977)*: hallaron una correlación significativamente estadística entre el cromo en aire (Cr-A) y la cromiuria de después de jornada. De acuerdo con estos autores, una concentración urinaria de $40\text{-}50 \mu\text{gCr/L}$, en orina de final de jornada, corresponde a una concentración de Cr-A de $0,1 \text{ mg/m}^3$, ya que la mayoría de los compuestos de cromo presentes en los humos de soldadura corresponden a Cr (VI) soluble. Sin embargo debe advertirse que estos datos están basados en muy pocos sujetos y sin corregir las cifras de cromo por la concentración urinaria.
- c) *Estudio de Tola et al., (1977)*; también hallaron una correlación estadísticamente significativa entre la forma hexavalente de cromo en el aire, y la cromiuria expresada en gr. de creatinina. Cuando el Cr-A supera el TLV ($0,1 \text{ mg/m}^3$) constataron un rápido aumento de la excreción urinaria de cromo. La correlación más estrecha ($r=0,95$) la observaron entre el Cr-A y el incremento de cromo durante la jornada ($\Delta \text{Cr-U}$). En base a estos resultados concluyeron diciendo que cuando la concentración urinaria de cromo no excede de $38 \mu\text{gCr/L}$ ó $30 \mu\text{gCr/g de creat.}$ puede aceptarse que la concentración de cromo ambiental no supera el TLV.
- d) *Estudio de Mutti et al., (1979)*: estos autores observaron que el cromo urinario de final de jornada es un indicador fiable de la exposición reciente, pero aisladamente no permite evaluar la carga corporal. Este concepto es importante, ya que, para una misma

exposición actual, la excreción urinaria será mayor en aquellos individuos que tengan una carga corporal superior. Esta carga corporal de base puede ser determinada una semana después de separar al trabajador de la fuente de exposición. La concentración de Cr-U oscila entre los 8 $\mu\text{gCr/g}$. para los trabajadores no previamente expuestos y 17 $\mu\text{gCr/g creat.}$ en los trabajadores con una elevada carga corporal.

Si tenemos en cuenta que el valor TLV para el cromo en aire, como CrO_3 , era de 0,1 mg/m^3 en Alemania y Países Escandinavos, y de 0,05 mg/m^3 en Italia, los resultados de Mutti et al., 1979, son comparables a los de Tola et al., (1977) y Gylseth et al., (1977).

- e) *Estudio de Tolot et al. (1982)*: este estudio también confirmó la relación entre el grado de exposición y la excreción urinaria al comparar los datos de dos industrias (A y B). La industria A era antigua, con residuos de ácido crómico en paredes y suelo. De los 5 operarios de esta empresa, 4 presentaron perforación de septum nasal. La industria B es reciente y bien acondicionada. Las cromiurias de los operarios de esta última industria oscilan sobre los 3,3 $\mu\text{g/L}$ mientras que las de los operarios de la industria A están entre 12,7-22 $\mu\text{g/L}$.
- f) *Estudio de Lindberg y Vesterberg, (1983 a)*: al analizar los datos de 31 trabajadores expuestos a ácido crómico observaron una buena correlación ($r=0,61$) entre el Cr (VI) en aire y el cromo total en orina (Cr-U). Estos mismos autores, en otra investigación (Lindberg y Vesterberg, 1983b) utilizaron un grupo de 24 trabajadores expuestos a ácido crómico, 27 ex-expuestos y 37 controles no expuestos. De los resultados destacan una excreción aumentada de B-2MG en el grupo expuesto, versus el grupo no expuesto. Estos datos, en general, contradicen los resultados de Franchini et al., (1978), pero en este último estudio el nivel de exposición era superior.
- g) *Estudio de Welinder et al., (1983)*: encontraron una correlación estadísticamente significativa ($r=0,86$) entre el Cr-U y Cr-A (cromo total o Cr-VI), principalmente para concentraciones superiores a 0,01 mg/m^3 .

Estudios que relacionan la exposición a Cr con el daño renal

- a) *Estudio de Mutti et al., (1979)*: estos autores prestaron una especial atención a la B-Glucuronidasa como indicador de daño tubular (tabla 9) y observaron que los valores anormales eran más frecuentes en los grupos más expuestos.
- b) *Estudio de Lindberg y Vesterberg (1983)*: este estudio fue llevado a cabo con un grupo de trabajadores en activo, expuestos a ácido crómico, un grupo de ex-expuestos y un grupo control. Los autores constataron que la excreción de B-2 microglobulina era superior en el grupo de expuestos. Entre el grupo de ex-expuestos y el de controles no hubo una diferencia significativa. Estos resultados parecen indicar un efecto agudo sobre los túbulos renales, el cual sería reversible, incluso en trabajadores que han estado sometidos a una relativamente elevada exposición de ácido crómico.

**TABLA 9. INDICADORES DE DAÑO REAL
EN TRES GRUPOS DE TRABAJADORES
CON DIFERENTE GRADO DE EXPOSICIÓN**

Ocupación/Duración de la exposición	B-Glucuronidasa (VN < 23 U/g creat)		Cr-U (µg/g creat) media ± SD
	Nº trabajadores	Valores anorm.	
A. Soldadores de acero inoxidable (4,5 ± 3,2 años)	39	-	5,3 ± 3,7
B. Soldadores con elec- trodos (1 ± 0,4 años)	36	8*	33,3 ± 6,9
C. Baños galvánicos (8,9 ± 7,3 años)	24	9*	24,5 ± 12,5

* Al comparar estos resultados con los del grupo A se obtiene una diferencia significativa ($p < 0.01$). Dado que la β -Glucuronidasa tiene un peso molecular > 200.000 no es filtrada por el glomerulo, por lo tanto su presencia en orina se debe a la lesión del túbulo renal.

- c) *Estudio de Littorin et al., (1984)*: investigaron la excreción urinaria de las enzimas B-hexosaminidasa y lisozima y de la B-2MG como indicadores del funcionalismo del túbulo renal y del clearance de albúmina como expresión del funcionalismo glomerular. La excrección urinaria de los indicadores citados no difería significativamente entre los expuestos y el grupo control. Debe señalarse, no obstante, que el grado de exposición era francamente bajo (media de 11 $\mu\text{gCr-U/g creat.}$).
- d) *Estudio de Saner et al., (1984)*: estos autores estudiaron la concentración de cromo en cabello y la excrección de Cr-U, en 34 varones ocupados en la industria del cuero. De sus resultados destacan una correlación negativa de los índices B-2MG/creat y Cr-U/creat entre los curtidores y el grupo control ($r=0,51$, $t=2,83$, $p<0.02$). Estos resultados negativos, no obstante, requieren posteriores investigaciones para confirmar dichos hallazgos.
- e) *Estudio de Hagber et al., (1986)*: algunos estudios previos (Littorin et al., 1984) habían revelado un elevado nivel de cromo en la orina de la mañana del lunes, en relación con un grupo control, lo que indicaba una acumulación del cromo producida por la exposición. Además, pese a la ausencia de una relación dosis-efecto, Mutti et al., (1979), habían encontrado una mayor excrección de B-glucuronidasa entre los trabajadores de mayor exposición.

El presente estudio realizado con soldadores, utilizando un diseño epidemiológico casos-controles, pese a tener una potencia estadística del 99% para detectar un riesgo relativo de 3 ($RR=3$) y del 75% para un $RR=2$, no halló diferencias entre expuestos y no expuestos, respecto a enfermedades renales crónicas del tipo de glomerulonefritis, nefritis intersticial, pielonefritis, etc.
- f) *Estudio de Verschoor et al., (1988)*: tanto los trabajadores de la industria de galvanoplastia como los soldadores expuestos a Cr (VI) han sido considerados como grupos de riesgo para las enfermedades renales (Lindqvist, 1983; Littorin et al., 1984). Mediante un complejo análisis estadístico, y pese a que varios trabajadores de los baños galvánicos presentaban úlceras en manos y antebrazos, Verschoor et al., no hallaron relación entre ellas, los niveles de Cr-U y los parámetros de función renal.

Entre sus conclusiones señalaron que los parámetros de función renal no se relacionan ni con el Cr-U ni con el clearance de cromo. Sin embargo, hallaron un descenso significativo de la concentración urinaria de la proteína transportadora del retinol (RBP-U), lo que sugiere que la exposición a Cr (VI) soluble produciría un descenso de la filtración de las proteínas de bajo peso molecular.

Finalmente, los mismos autores plantean la hipótesis de que otros factores pueden influir en estos trastornos. Por ejemplo, tanto los trabajadores de la soldadura como los de los baños galvánicos tienen una importante carga física, y los soldadores a menudo se ven obligados a realizar su trabajo en posiciones forzadas.

Indicadores biológicos de exposición laboral a cromo

Como ya se ha comentado, la toxicocinética del cromo es compleja, ya que en la absorción, distribución, y posterior excreción, intervienen gran número de factores: tipo de compuestos, solubilidad, interacción con otros compuestos, etc. El estado funcional del hígado, que controla la excreción biliar del cromo, la función cardiovascular y el estado funcional de los riñones también influyen en la excreción urinaria. A estos problemas se añaden la dificultad práctica de estandarizar los protocolos de recogida de muestras, métodos analíticos y los criterios de normalidad.

Indicadores de exposición y dosis interna

Cromo eritrocitario (Cr-E)

Estudios recientes han confirmado un aumento significativo del contenido de cromo en el hematíe de sujetos profesionalmente expuestos a Cr (VI) hidrosoluble, respecto a un grupo control (Cavalleri y Minoia, 1985; Lewalter et al., 1985; Minoia et al., 1987).

Si estas observaciones se confirman en el futuro, la dosificación del metal en este compartimento biológico puede constituir un indicador específico de exposición a compuestos hexavalentes solubles de cromo. Considerando que la vida media en el hematíe es de

100-120 días, el Cr-E constituiría un buen indicador de exposición reciente y dosis interna.

Cromo sérico (Cr-S)

Los pocos datos disponibles sobre el cromo sérico, motivados en parte por su dificultad analítica, no permiten evaluar la utilidad de este test como indicador de la exposición reciente y/o la carga corporal. Tola et al., (1977) encontraron que los niveles sanguíneos de cromo eran más altos en un grupo de 6 soldados que en un grupo control, y que se correlacionaba bien con el grado de exposición. Estudios más recientes demostraron un aumento significativo de cromo en sujetos profesionalmente expuestos a Cr (III) solubles y en menor grado a Cr (VI) (Cavalleri y Minoia, 1985; Minoia et al., 1987). En la tabla 10 se relacionan las distintas concentraciones de Cr-S halladas en los pocos casos de intoxicación recogidos en la literatura.

TABLA 10. CONCENTRACIÓN DE CROMO SANGUÍNEO EN VÍCTIMAS DE INTOXICACIÓN

Autores/año	Compuesto	Vía de entrada	Cromo sérico	Efecto
Fritz et al., 1960	Dicromato potásico	Cutánea	4,05 mg/L	Fatal
Kaufmann et al., 1970	Dicromato sódico	Ingestión	13,86 mg/L	Fatal
Schlatter y Kissling, 1973	Dicromato sódico	Ingestión	5,70 mg/L	Fatal
Petersen y Morch, 1978	Acido crómico	Ingestión	2,94 mg/L	Curación
Ellis et al. (1982)	Dicromato sódico	Ingestión	5,7 mg/L	Fatal
Schiffel et al., 1982	Acido crómico	Cutánea	2,2 mg/L*	Curación
Leonard et al., 1982	Dicromato sódico	Cutánea	0,88 mg/L+	Fatal
Korallus et al., 1984	Acido crómico	Cutánea	1,5 mg/L*	Curación
Harry et al. (1984)	Acido crómico	Cutánea	1,5 mg/L	Curación

* determinado 4 días después del accidente

+ determinado en la autopsia 12 días después del accidente.

Cromo urinario (Cr-U)

La cinética de la excreción urinaria de cromo en trabajadores de baños galvánicos, expuestos a mezclas de ácido crómico, ha aportado claras evidencias de la relación entre la exposición a compuestos de Cr(VI) solubles y el Cr-U determinado en una muestra de orina (Franchini et al., 1975).

Cr-U en una muestra extemporánea

Aceptando para el cromo una vida media de 15-41 horas (Tossavainen et al., 1980), se ha evidenciado una correlación suficiente entre la excreción y la exposición. Un límite al empleo de la muestra extemporánea es la variabilidad del resultado en función de la diuresis. Para obviar este inconveniente se ha propuesto una corrección por la creatinina urinaria, que ha estado recientemente contestada (Alessio et al., 1985; Araki et al., 1985; Barbieri et al., 1988), ya que la excreción de la creatinina varía en función de la dieta, del esfuerzo físico y la masa corporal (Thun y Clarkson, 1986).

Incremento de Cr-U pre y post-jornada (Δ Cr-U)

La determinación simple de la cromiuria, en una muestra de orina, no permite discriminar entre una exposición excesiva actual, en individuos con una baja carga corporal, y niveles bajos o moderados en sujetos con una carga corporal importante. El incremento de cromo entre la orina previa y posterior a la jornada de trabajo (Δ Cr-U) se afecta no solo por la exposición actual, sino también por el clearance renal, la exposición pasada y la carga corporal (Mutti et al., 1979).

El clearance renal del cromo difusible juega un papel clave en la relación entre los índices de exposición interna y externa. Tanto el Cr-U de final de jornada como el Δ Cr-U se han relacionado estrechamente con la concentración ambiental de cromo, pero se observaron diferentes curvas en función del clearance renal de cromo. *Para un mismo grado de exposición, la excreción urinaria de cromo es mayor en los individuos que tienen una mayor carga corporal* (Mutti et al., 1979).

Cálculo del clearance renal del cromo difusible

Una exposición prolongada puede provocar una lenta pero gradual acumulación de cromo y alterar, con el tiempo, los mecanismos de reabsorción tubular, que conducen a un progresivo aumento del clearance renal de cromo. La medida del clearance renal, constituye el mejor índice para evaluar exposiciones prolongadas, pero además de su dificultad analítica conlleva el inconveniente de requerir extracciones de sangre, por lo que se prefieren métodos menos cruentos (Franchini et al., 1984).

Indicadores de efecto

Los datos actualmente disponibles no permiten proponer indicadores de efecto válidos, si bien en trabajadores expuestos a cromo se ha observado una excreción elevada de enzimas tubulares renales, como la B-Glucuronidasa (Franchini et al., 1979) y proteínas de bajo peso molecular como la B-2MG (Lindberg y Vesterberg, 1983).

Estudios más recientes han puesto nuevamente de moda estas determinaciones, y sus resultados apuntan a que, la determinación rutinaria de proteínas de bajo peso molecular y de enzimas del tipo de la N-acetil betaglucoronidasa (NAG), alanin-aminopeptidasa (AAP) y gamma-glutamyltranspeptidasa (GGT), puede constituir una herramienta útil en la vigilancia médica de los trabajadores expuestos a metales nefrotóxicos (Franchini et al., 1988); Triebig et al., 1987).

VII. MÉTODOS DE ANÁLISIS DEL CROMO

A partir de los estudios de Pierce y Cholak, (1966), que describieron un procedimiento para detectar cromo y plomo en sangre, mediante espectrofotometría de absorción atómica (AAS), los métodos han evolucionado tanto que actualmente, con la incorporación de la cámara de grafito, la sensibilidad del método ha aumentado 1000 veces (Torgrimsen, 1982).

No es nuestra intención realizar en este apartado una revisión exhaustiva, los métodos más utilizados, tanto en muestras ambientales como biológicas, se resumen en la tabla 11.

**TABLA 11. MÉTODOS ANALÍTICOS
PARA DETERMINAR CROMO**

MUESTRAS AMBIENTALES
<ul style="list-style-type: none">• Determinación de cromo total aerodisperso mediante AAS• Determinación de cromo total aerodisperso mediante espectrometría por fluorescencia de rayos -X.• Determinación de Cr (VI) aerodisperso mediante espectrofotometría S-difenilcarbazide• Determinación del Cr (VI) hidrosoluble en humos de soldadura mediante EAA (Método de Thonsen e Stern)• Determinación de Cr (VI) en muestras de polvo o nieblas ambientales mediante técnica instrumental de absorción atómica (ETA-AAS)• Determinación de ácido crómico aerodisperso mediante AAS (Método P & Cam 152 modificado)

TABLA 11. (continuación)

MUESTRAS BIOLÓGICAS
<p>Determinación de cromo urinario (Cr-U)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis directo mediante ETA-AAS con corrector de deuterio • Análisis directo mediante ETA-AAS con corrector de lámpara de tungsteno halógena de alta densidad • Análisis directo con ETA-AAS con corrector de campo magnético pulsátil (Efecto Zeeman) <p>Determinación de cromo sérico ó plasmático (Cr-S)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis directo mediante ETA-AAS con corrector de lámpara tungsteno halógena de alta densidad • Análisis con ETA-AAS previa microdigestión con HNO₃/HC104 • Análisis directo con ETA-AAS con corrector de campo magnético pulsátil (Efecto Zeeman) <p>Determinación de cromo hemático/eritrocitario (Cr-E)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Análisis directo con ETA-AAS con corrector de campo magnético pulsátil (Efecto Zeeman)

Adaptado de MINOIA et al. Schede tossicologiche e analitiche: cromo e composti. G. Ital Med Lav. 1987; 9; 53-105

VIII. VIGILANCIA MÉDICA DE LOS TRABAJADORES LABORALMENTE EXPUESTOS

Valores de referencia y criterios de aplicación

Control ambiental.

En la industria se utilizan un amplio número de aleaciones de cromo metálico y compuestos inorgánicos, que varían sustancialmente en cuanto a sus propiedades carcinogénicas y propiedades clínicas. Desde el punto de vista de la salud ocupacional, los estados de valencia del cromo +3 y +6 son los que tiene mayor significación y por esta razón parece oportuno considerar, por separado, los siguientes grupos:

1. Cromo metal y aleaciones
2. Compuestos divalentes de cromo (Cr-II)
3. Compuestos trivalente (Cr-III)
4. Compuestos hexavalentes (Cr-VI)
 - a) Insolubles o poco solubles (cromatos de zinc, calcio, plomo, bario, estroncio).
 - b) Hidrosolubles no mencionados en el Capítulo IV.

Los compuestos incluidos en los grupos 1, 2, y 3, son considerados de baja toxicidad. La dosis máxima ambiental recomendada por la

ACGIH (TLV-TWA= 0.5 mg/m^3 , medida como cromo total), debería proteger a la mayoría de trabajadores de los efectos tóxicos como enfermedad pulmonar y dermatitis.

Respecto a los compuestos hexavalentes de cromo, insolubles en agua (Cap. IV.), su efecto carcinogénico se ha demostrado tanto en base a estudios experimentales (Petrilli y Flora, 1987) y epidemiológicos en el hombre (Hayes et al., 1979; IARC, 1980). Por este motivo, no puede hablarse de un nivel seguro, por tanto se procurará que la concentración de Cr(VI) en el aire sea lo más baja posible. La ACGIH ha adoptado como referencia para 1991-92 el valor TLV-TWA= 0.05 mg/m^3 .

En cuanto a los compuestos solubles de Cr(VI) (Cap. IV.), se ha demostrado que causan efectos, tanto irritantes como alérgicos, sobre la piel, mucosas y árbol respiratorio. Se acepta que una concentración ambiental inferior a 0.05 mg/m^3 (medidos como Cr-VI) protegería a los trabajadores frente a los efectos irritantes sobre tracto respiratorio y los posibles daños renales y hepáticos.

Control biológico

Se ha reportado que, a una concentración ambiental próxima al valor límite establecido para los EEUU y algunos países de la Europa Occidental (0.05 mg/m^3 para compuestos hexavalentes hidrosolubles), la eliminación urinaria de cromo varía entre $20\text{-}50 \mu\text{g/L}$ ($24\text{-}60 \mu\text{g/g creat.}$), y el Cr-U oscila entre $5\text{-}10 \mu\text{g/L}$ ($7\text{-}12 \mu\text{g/g creat.}$). Este último valor sería más bajo en trabajadores con una exposición reciente ($4.5\text{-}7 \mu\text{g/g creat.}$ (Franchini et al., 1984).

La prevención de algunas manifestaciones morbosas (como los trastornos respiratorios y úlceras nasales), ligadas más estrechamente a la inhalación de ácido crómico que al cromo total absorbido, se realizaría con una concentración ambiental por debajo de $2 \mu\text{g/m}^3$, que correspondería a una eliminación urinaria en torno a $5 \mu\text{g/L}$ (Lindberg y Vesterberg, 1988).

Criterios de aplicación de los indicadores biológicos

La monitorización biológica de la exposición a cromo se basaba,

hasta hace poco en la simple determinación del Cr-U en orina de final de jornada. Los trabajos del grupo italiano (Mutti et al., 1984; Franchini et al., 1984), pusieron de manifiesto que, para un mismo nivel de exposición, la excreción de cromo al final de la jornada (Cr-U), es mayor en los trabajadores que tienen una mayor carga corporal previa. Es por ello que el Δ Cr-U (diferencia entre el cromo urinario pre y post-jornada) aporta una información útil acerca de la exposición reciente, mientras que el Cr-U de final de jornada se relaciona más con la carga corporal total. Combinando estos dos valores la Unidad de Medicina Laboral del Centro Nacional de Condiciones de Trabajo propuso la siguiente guía de actuación.

TABLA 12. GUÍA PARA LA UTILIZACIÓN DEL CROMO URINARIO EN LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS TRABAJADORES EXPUESTOS AL Cr-VI Y SUS COMPUESTOS*

INDICADORES DE DOSIS INTERNA $\mu\text{g}/\text{creat.}$	GRUPOS DE EXPOSICIÓN				
	1	2a	2b	3a	3b
Δ Cr-U pre y post-exposición	-	≤ 5	≤ 5	> 5	> 5
Cr-U final de la jornada laboral	≤ 5	5-15	> 15	5-15	> 15
ESTIMACIÓN DE LA EXPOSICIÓN ACTUAL	baja	aceptable	aceptable	excesiva	excesiva
ESTIMACIÓN DE CARGA CORPORAL	baja	moderada	elevada	moderada	elevada

* Propuesta basada en los datos de Roi et al., 1983; Franchini et al., 1989 y Minoia et al., 1987

**TABLA 12. (Continuación) INTERVENCIÓN
DEPENDIENDO DEL GRUPO DE EXPOSICIÓN**

GRUPO 1	<ul style="list-style-type: none"> • Situación aceptable • Controles anuales
GRUPO 2a	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición actual aceptable • Moderada carga corporal • Control biológico semestral
GRUPO 3a	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición actual excesiva • Moderada carga corporal • Control biológico trimestral • Intervención sobre las CT
GRUPO 3b	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición actual excesiva • Excesiva carga corporal • Separación fuente de exposición hasta Cr-U < 15 µg/creat • Control biológico mensual • Intervención sobre las CT

Protocolo de vigilancia sanitaria

La vigilancia sanitaria debe ser extensible a todos los trabajadores expuestos a cromo y sus compuestos, incluidos aquellos que realizan funciones de mantenimiento. Para la visita médica previa al inicio de la exposición se aconseja seguir el protocolo siguiente:

- Anamnesis fisiológica.
- Anamnesis laboral exhaustiva.
- Antecedentes patológicos personales/familiares (para descartar la presencia de sensibilización cutánea o respiratoria, enfermedades irritativas crónicas de piel y mucosas, enfermedades renales o hepáticas).
- Exámen clínico, con especial atención a piel y aparato respiratorio.

Pruebas complementarias:

- Radiografía de tórax y senos paranasales (opcional).
- Pruebas funcionales respiratorias (Espirometría).
- Dosificación del cromo urinario y eritrocitario (como valores de referencia para los controles periódicos).
- Pruebas de funcionalismo hepático y renal.

Exámenes médicos periódicos:

- Verificar por anamnesis y exploración clínica posibles modificaciones del estado de salud-enfermedad, respecto a la visita anterior.
- Evaluar los indicadores de exposición (ambientales y biológicos).
- Espirometría.
- Rx tórax cada 3-4 años en sujetos expuestos a cromo carcinogénico (A1 y A2 de la lista TLV-ACGIH). El NIOSH (1975) recomienda, no obstante, la revisión anual, excepto en los mayores de 40 años y expuestos a cromo no carcinogénico, que sería cada 5 años.
- En caso necesario, y en centros especializados, podrán realizarse:
 - Pruebas cutáneas (patch test).
 - Pruebas respiratorias de difusión (DLCO) y broncoprovocación.
 - Citología de esputo y del cepillado nasal.

La frecuencia de la monitorización biológica (Cr-U) debe establecerse en función de los niveles de cromo ambiental (Cr-A) tabla 13.

Criterios de aptitud para el trabajo

La información disponible es suficiente como para considerar al cromo como un contaminante ambiental que, por su carácter carcinogénico, requiere una vigilancia activa. Ello ha motivado que El Consejo de las Comunidades Europeas haya aprobado la Propuesta

**TABLA 13. FRECUENCIA DEL CONTROL BIOLÓGICO
(CR-U) EN FUNCION DEL Cr-A**

Concentración ambiental de Cr (VI) Hidrosoluble	Frecuencia de la monitorización biológica (determinación de Cr-U)
Cr-A < 1/3 del TLV*	Control biológico anual
1/3 TLV ≤ Cr-A < TLV *	control biológico semestral
≥ TLV*	control biológico mensual

* Con referencia al TLV de la ACGIH

modificada de Directiva del Consejo referente a la protección de trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo (D.O nº C 229/8 de fecha 6.9.89). También se avanza en el terreno de la contaminación ambiental. El Diario Oficial de las Comunidades Europeas ha publicado recientemente el Dictamen sobre la propuesta de Directiva, por la que se modifica la Directiva 86/278/CRR, relativa a la protección del medio ambiente y, en particular, de los suelos, en la utilización de lodos de depuración en agricultura, en lo referente al cromo (D.O. C102/24.4.89).

De esta preocupación por la contaminación ambiental también se ha hecho eco el Gobierno español, ya que por Resolución de la Subsecretaria del M.O.P.U. de 24.9.89 se aprobó el Plan Nacional de Residuos Industriales y se constituyó la Comisión de Seguimiento del mismo (B.O.E. nº 179 de fecha 28.7.89).

Aspectos preventivos-terapéuticos de la intoxicación aguda por cromo

La mayoría de intoxicaciones producidas en el medio laboral, por ingestión accidental o por absorción cutánea lo han sido en industrias galvánicas, que utilizan ácido crómico en cantidades importantes (Korallus et al., 1984).

En este sentido, la administración parenteral de ácido ascórbico (vit.C), de forma precoz y repetida, ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de este tipo de intoxicaciones, por lo que debe formar parte del arsenal terapéutico de los Servicios de Salud Laboral de las Empresas y de los Centros Antivenenos (Powers et al., 1984). En estudios recientes se ha comprobado la efectividad de la utilización, como quelante, del DMPS (Hruby and Donner, 1987), pero su disponibilidad, a nivel de Medicina Laboral es, todavía, difícil.

ANEXO

Valoración Clínico-Toxicológica de los trabajadores de una industria productora de Cromatos

(Moreno Sanz, N. Pérez Nicolás, J., Marqués Marqués, F. Moliné Marco J.L., Sanz Gallén, P., Solé Gomez, M^a D., Gadea, E.)

Se han estudiado 197 trabajadores de una industria productora de cromatos, a partir de la cromita. En cuanto a la exposición la muestra se dividió en:

- 118 expuestos habitualmente.
- 47 expuestos ocasionalmente (trabajadores de mantenimiento).
- 32 no expuestos.

En las figuras 1, 2 y 3 se expresan los grupos de edad, años de empleo y hábito tabáquico, respectivamente.

A todos los trabajadores se les realizó una completa historia clínica y laboral, rinoscopia anterior y radiología de tórax (posteroanterior y lateral). A 189 de ellos se les practicó una exploración completa de su funcionalismo pulmonar (espirometría estática y dinámica) mediante un espirómetro electrónico tipo Transferscreen TSII Jaeger y un Bodypletismograph Masterlab Jaeger. A 160 de ellos se les practicó, además, una evaluación de la capacidad de difusión pulmonar.

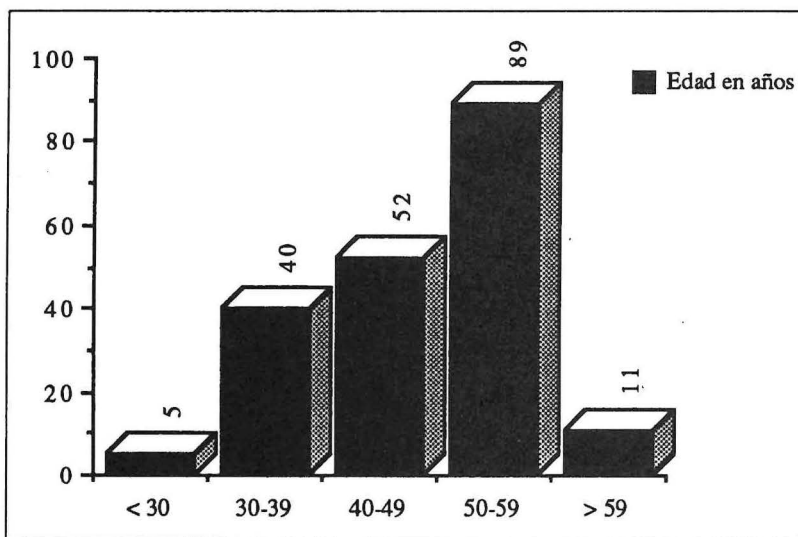


Figura 1 . Distribución por grupo de edades

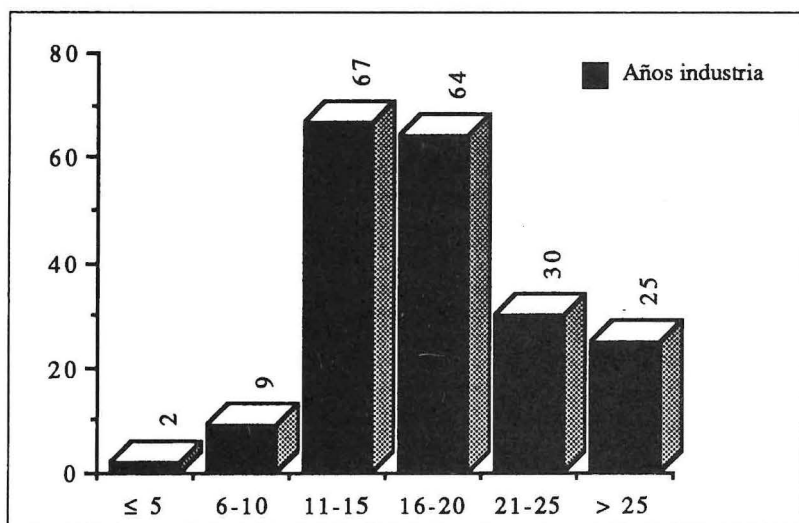


Figura 2. Distribución años industria

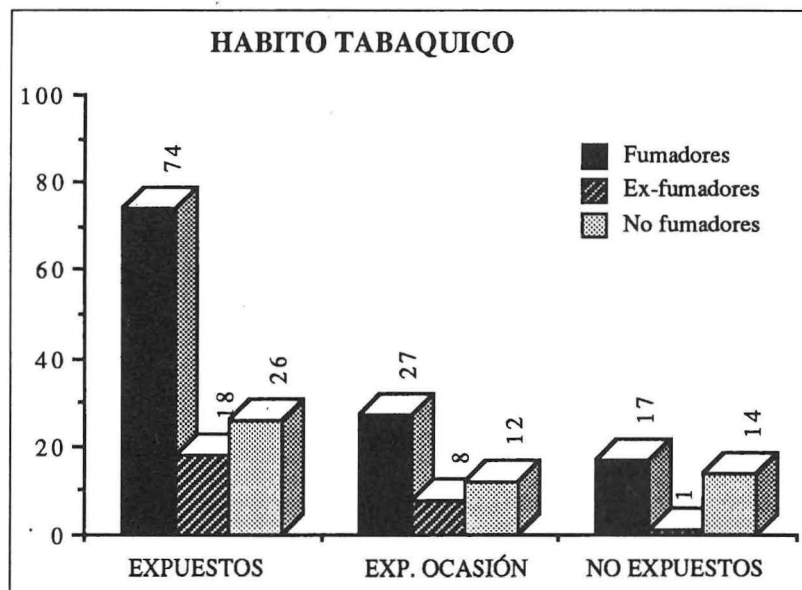


Figura 3. Distribución según exposición

Los distintos patrones de alteración de la función pulmonar se clasificaron en:

- Patrón obstructivo ($VEMS < 80\%$; $VEMS/FVC < 70\%$).
- Patrón restrictivo ($VEMS < 80\%$; $VEMS/FVC \geq 85\%$ y $TLC < 80\%$).
- Patrón mixto (cuando coexisten criterios de ambos patrones).

En cuanto a la capacidad de difusión pulmonar se ha considerado que estaba disminuida cuando presentaba valores inferiores al 80 % de su valor de referencia normal.

En 160 trabajadores (82 expuestos habitualmente, 46 ocasionalmente y 32 no expuestos) se determinó la presencia de cromo en orina (Cr-U) en muestras urinarias recogidas antes y después de la jornada laboral. Las determinaciones analíticas se realizaron mediante un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer 5100 provisto de una cámara de grafito HGA 600 y de un corrector de tungsteno.

Para la valoración de los resultados de Cr-U se han seguido los criterios propuestos por Minoia y colab., (1987).

- Cromiurias bajas: Cr-U $\leq 5 \mu\text{g/g.creat.}$
- Cromiurias medias: Cr-U entre 5 y 15 $\mu\text{g/g.creat.}$
- Cromiurias altas: Cr-U $>15 \mu\text{g/g.creat.}$

Los Δ Cr-U se consideraron elevados cuando superaban los 5 $\mu\text{g/g.creat.}$

El análisis estadístico de los resultados se realizó mediante el paquete estadístico SPSS-PC, utilizando técnicas univariantes, bivariantes y multivariantes. Se ha considerado como resultado estadísticamente significativo a aquellos cuya «p» es inferior de 0.05.

Resultados

Los resultados de las alteraciones del septum nasal (ulceraciones y perforaciones) se expresan en la tabla I.

La prevalencia de síndromes de disfunción ventilatoria, según el tipo de exposición, vienen expresados en la figura 4. En la tabla II se resumen los resultados obtenidos del análisis multivariante (modelo loglineal) en la que se relacionan los distintos patrones de disfuncionalidad ventilatoria (obstructivo, restrictivo o mixto) y la disminución de la capacidad de difusión pulmonar, con cada uno de los grupos de exposición, controlando por el factor tabaco (fumadores, ex-fumadores y no fumadores).

Los resultados de la valoración del cromo urinario (Cr-U) vienen expresado en la tabla III, en la que se han seguido los criterios anteriormente citados (Minoia y colab., 1987).

Discusión de los Resultados

Como puede observarse en la tabla I, la presencia de alteraciones del septum nasal (ulceraciones y perforaciones) es más frecuente entre los trabajadores expuestos. Las perforaciones de tabique nasal están presentes en el 31,4 % de los trabajadores expuestos de forma habitual y en el 4,2 % de los expuestos ocasionalmente, lo que sugiere una relación dosis-respuesta.

TABLA I. DISTRIBUCIÓN DE LAS PREVALENCIAS DE LAS ALTERACIONES DEL SEPTUM NASAL (ULCERACIONES Y PERFORACIONES) EN LOS TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA PRODUCTORA DE CROMATOS

	Expuestos crónicos	Expuestos ocasionalmente	No expuestos
Nº trabajadores	118	47	32
Ulceraciones	22 (18,6%)	7 (14,9%)	0
Perforaciones	37 (31,4%)	2 (4,2%)	0

TABLA II. RESULTADOS DEL ANÁLISIS LOGLINEAL DE LOS DIFERENTES SINDROMES DE ALTERACION DE LA FUNCION RESPIRATORIA Y DEL DESCENSO DE LA DLco SEGUN LA EXPOSICIÓN CONTROLADO POR LA VARIANTE TABACO

MODELO	GL	X ²	"p"
Tabaco/obstrutivo	2	9,1	0,010
Tabaco/restrictivo	2	0,5	0,73
Tabaco/mixto	2	12,8	0,0016
Tabaco/descenso DLco	2	11,7	0,0029
Exposición/obstrutivo	2	0,23	0,89
Exposición/restrictivo	2	10,06	0,0065
Exposición/mixto	2	3,04	0,21
Exposición/descenso DLco	2	4,07	0,13

En cuanto a las alteraciones de la función pulmonar, se puede comprobar como las alteraciones de tipo restrictivo (probable manifestación de una fibrosis pulmonar), son más frecuentes entre los expuestos (figura 4). Para controlar el posible efecto del tabaco se realizó un análisis loglineal (tabla II), que puso de manifiesto que la alteración restrictiva se asociaba, sobretodo, a la exposición ($p=0,006$), mientras que el tabaco influía en el patrón obstructivo ($p=0,01$).

Finalmente, en la tabla III puede verse como el $\Delta\text{Cr-U} > 5 \mu\text{g/g}$. creat. y una excreción urinaria de cromo (Cr-U) superior a $15 \mu\text{g/g}$. creat. se presenta con mayor frecuencia entre los trabajadores más expuestos.

TABLA III. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS DE CROMO URINARIO SEGUN EL PROTOCOLO DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LOS EXPUESTOS A LOS DERIVADOS DE CROMO

	Expuestos crónicos	Expuestos ocasionalmente	No expuestos
ΔCr^* y $\text{Cr-U}^{**} \leq 5$	4 (4,9%)	10 (21,7%)	27 (84,4%)
$\Delta\text{Cr} \leq 5$ y Cr-U (5-15)	30 (36,6%)	24 (52,2%)	5 (15,6%)
$\Delta\text{Cr} \leq 5$ y $\text{Cr-U} > 15$	5 (6,1%)	1 (2,2%)	0
$\Delta\text{Cr} > 5$ y Cr-U (5-15)	3 (3,6%)	5 (10,9%)	0
$\Delta\text{Cr} > 5$ y $\text{Cr-U} > 15$	40 (48,8%)	6 (13%)	0

* ΔCr (diferencia de cromo entre antes y después de la jornada laboral) $\mu\text{g/g}$ creatinine

** Cr-U (cromo urinario después de la jornada laboral) $\mu\text{g/g}$. creatinine

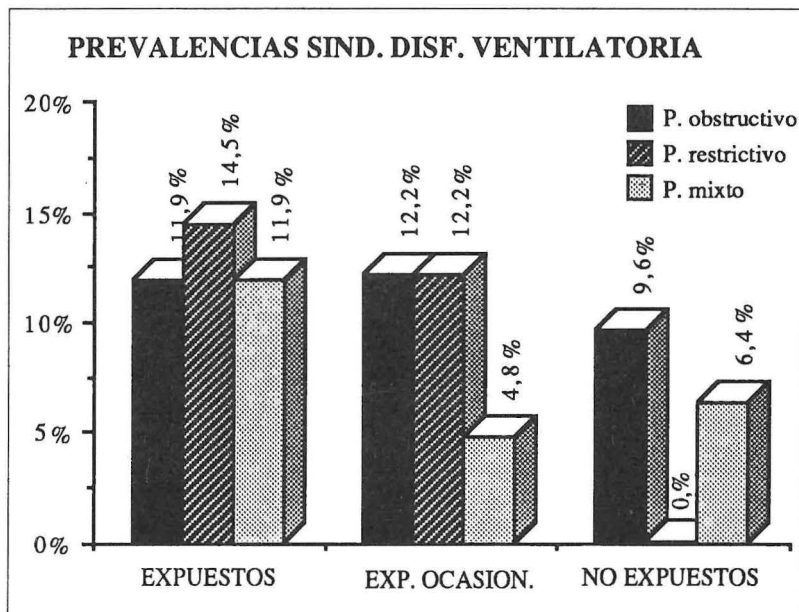


Figura 4. Distribución según exposición

Como conclusión puede decirse que estos datos concuerdan con los resultados obtenidos por otros autores y por tanto, para la vigilancia epidemiológica de trabajadores expuestos a cromo y sus compuestos, se recomienda el protocolo citado en el Capítulo VIII.

BIBLIOGRAFIA

ADAMS RM.

Occupational skin disease.

Ed. Grune & Stratton, New York, 1983.

ALDERSON MR, RATTAN NS, BIDSTRUP L.

Health of workmen in the chromate-producing industry in Britain.

Br J Ind Med 1981; 38: 117-124.

ALESSIO L., BERLIN A., DELL'ORT A., TOFFOLETTO L., GHEZZI I.

Reliability of urinary creatinin as a parameter used to adjust values of urinary biological indicators.

Int Arch of Occup Envir Health 1985; 55 (2): 99-106.

ANDERSON RA, KOZLOVSKY AS.

Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets.

Am J Clin Nutr 1985; 41: 1177-1183.

ANGELINI G, VENA GA, MENGHINI CL.

Shoe contact dermatitis.

Contact Dermatitis 1980; 6: 279-283.

ARAKI S., AONO H., MURATA K.

Adjustment of urinary concentration to urinary volume in relation to erythrocyte and plasma concentrations: An evaluation of urinary heavy metals and organic substances.

Arch Environ Health 1985; 41 (3): 171-177.

AXELSSON G, RYLANDER R, SCHMIDT A.

Mortality and incidence of tumours among ferrochromium workers.

Br J Ind Med 1980; 37: 121-127.

BAETJER AM.

Chromium.

Washington DC, National Academy of Sciences, 1974.

BAETJER AM, DAMRON C, BUDACZ V.

The distribution and retention of chromium in men and animals.

Arch Ind Health 1959; 20: 136-150.

BAINES ADM.

Cell renewal following dichromate induced renal tubular necrosis.

Am J. Pathol 1965; 47: 851-876

BARANOWSKA-DUTKIEWICZ B.

Absorption of hexavalent chromium by skin in man.

Arch Toxicol 1981; 47.

BARBIERI F., MARONI M., COLOMBI A., BURATTI M., FOA V.

La correzione per creatinina dell'escrezione urinaria di vanadio e nichel.

G Ital Med Lav 1988; 10: 65-71.

BECKER N., CLAUDE J., FRENTZEL-BEYME R.

Cancer risk of arc welders exposed to fumes containing chromium and nickel.

Scand J Work Environ Health 1985; 11: 75-82.

BERROW ML, WEBBER J.

Trace elements in sewage sludge.

J Sci Fd Agric 1972; 27: 93-100.

BLAIR A.

Mortality among workers in the metal polishing and plating industry, 1951-1969.

J Occup Med 1980; 22: 158-162.

BORCHETTI A, MUTTI A, CAVATORTA A, FALZOI M, CIGALA F, FRANCHINI I.

Indices renaux d'exposition aigue et ed'impregnation chronique par le chrome.

Med Lav 1977; 68: 355-363.

BOVET P, LOB M, GRANDJEAN M.

Spirometric alterations in workers in the chromium electroplating industry.

Int Arch Occup Environ Health 1977; 40: 25-32.

BRAVER ER, INFANTE P, CHU K.

An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium.

Teratogenesis, carcinogenesis and mutagenesis 1985; 5: 365- 378.

BURROWS D.

The dichromate problem.

Int J Dermatol 1984; 23: 215-220.

CAMPBELL KI.

Inhalation toxicology.

Clin Toxicol 1976; 9: 849-921.

CAPODAGLIO E, CATENACCI G, PEZZAGNO G, POGGI G, POZZOLI L.
Condizioni funzionali dell'apparato respiratorio ed inquinamento dei luoghi di lavoro. II. Prevalenza di alterazioni funzionali respiratorie in lavoratori addetti alla produzione di bicromati ed acido cromico.
Lavoro Umano 1975; 27: 175-187.

CAVALLERI A., MINOIA C.
Distribuzione nel siero e negli eritrociti e eliminazione urinaria del cromo in esposti professionalmente a cromo (VI) e cromo (III).
G Ital Med Lav 1985; 7:35-38.

CHIA K., ONG N., ENDO G.
Renal tubular function of workers exposed to low levels of cadmium.
Br J Ind Med 1989; 46 (3): 165-170;

CHIAZZE L, FERENC L.D, WOLF PH.
Mortality among automobile assembly workers. I. Spray painters.
J Occup Med 1980; 22: 520-526.

COLOMBI A., BURATTI M., ZOCCHETTI C., IMBRIANI M., GHITTORI S.
Limited biological exposure: evolution of the interpretative and methodological criteria.
Med Lav 1989; 80 (1): 25-42.

CONRI CL, SIMONOFF M, BESSE P, LLABADOR Y, FLEURY B, SIMONOFF GN.
Balsseduchrome plasmatique au cours des coronaropathies.
Presse Médicale 1986; 38:1931.

CRONIN E.
Contact Dermatitis.
Edinburgh: Churchill-Livingstone, 1980.

DALAGER NA, MALSON TJ, FRAUMENI JF, HOOVER R, PAYNE WW.
Cancer mortality among workers exposed to zinc chromate paints.
J Occup Med 1980; 22: 25-29.

DAVIES JM.
Lung-cancer mortality of workers making chrome pigments.
Lancet 1978; 1: 384.

DAVIES JM.
Lung mortality among workers making lead chromate and zinc chromate pigments at three English factories.
Br J Ind Med 1984a; 41:159-169.

DAVIES JM.

Long-term mortality study of 57 chromate pigments workers who suffered lead poisoning.

Br J Ind Med 1984b; 41: 1780-180.

DE MARCO R., BERNARDINELLI L., MANGIONE MP.

Rischio di morte per tumore dell'apparato respiratorio in lavoratori addetti alla produzione di cromati.

Med Lav 1988; 79 (5): 368-376.

DE MARCO R., BERNARDINELLI L., MANGIONE MP.

Rischio di morte per tumore dell'apparato respiratorio in lavoratori addetti alla produzione di cromati.

Med Lav 1988; 79:368-376.

DIARIO OFICIAL DE LAS COMUNIDADES EUROPEAS

Propuesta de Directiva del Consejo sobre la protección de los trabajadores contra los riesgos relacionados con la exposición a agentes carcinógenos durante el trabajo (sexta directiva particular con arreglo al artículo 8 de la directiva 80/1107/CEE; 8 de febrero de 1988.

DONALDSON R, BARRERAS R.

Intestinal absorption of trace quantities of chromium.

J Lab Clin Med 1966; 68: 484-493.

DORNAN JD.

Occupational dermatoses among chrome platers in the Sheffield area 1977-1980.

Contact Dermatitis 1981; 7: 354-355.

ENTERLINE PE.

Respiratory cancer among chromate workers. J Occup Med 1974; 16: 523-526.

Farm G. Changing patterns in chromate allergy.

Contact Dermatitis 1986; 15: 298-299.

FARRE R, LAGARDA MJ.

Chromium content of foods and diets in a Spanish population.

J Micronutr Anal 1986; 2: 297-304.

FRANCHINI I, MAGNANI F, MUTTI A.

Mortality experience among chromeplating workers.

Scand J Work Environ Health 1983; 9: 247-252.

FRANCHINI I, MAGNANI F., MUTTI A.

Mortality experience among chromeplating workers: Initial finding.

Scand J Work Environ Health 1983; 9: 247-252.

FRANCHINI I., MUTTIA.

Selected toxicological aspects of chromium. Remarksonan experimental and epidemiological investigation.

Contr Nephrol 1978; 10: 98-100.

FREGERT S., RORSMAN H.

Chromium valencies and cement dermatitis.

Br J Dermatol 1981; 105 (suppl): 217-219.

FREGERT S., GRUVBERGER B., SANDAHL E.

Reduction of chromate in cement by iron sulfate.

Contact Dermatitis 1979; 5: 39-42.

FRENTZEL-BEYME R., CLAUDE J.

Lung cancer mortality in workers employed in chromate pigment factories. A multicentric Central European epidemiology study.

Am J Epidemiol 1980; 112: 423 (abstract).

FREUND H., ATAMIAN S., FISCHER JE.

Chromium deficiency during total parenteral nutrition.

JAMA 1979; 242: 496-498.

GAILHOFER G., LUDVAN M.

Zur nderung der Allergenspektrums bei Kontaktekzemen in den Jahren 1975-1984.

Berufsdermatosen 1987; 35: 12-15.

GERBARDSSON L., WESTER PO., NORBERG GF., BRUNE D.

Chromium, cobalt and lanthanum in lung, liver and kidney tissue from deceased smelter workers.

Sci Total Environ 1984; 37: 233-246.

GUILLEMIN MP., BERODE M.

A study of the difference in chromium exposure in workers in two type of electroplating process.

Ann Occup Hyg 1978; 21: 105-112.

GYLSETH B., GUNDERSEN N., LANGARD S.

Evaluation of chromium exposure based on a simplified method for urinary chromium determination.

Scand J Work Environ Health 1977; 3: 28-31.

HAGBERD M., LINDQVIST B., WALL S.

Exposure to welding fumes and chronic renal diseases, a negative case-referent study.

Int Arch Occup Environ Health 1986; 58: 191-195.

HAGUENOER JM, FRIMAT P, LEFRANÇOIS H, BONIFACE B.
Etude épidémiologique des manifestations oto rhino-laryngologiques liées a l'exposition aux dérivés du chrome. En: Fournier E, Efthymiou ML. *Métaux et solvants.*
Collection de Médecine Legale et de toxicologie Médicale. Masson, Paris, 1984: 79-90.

HAGUENOER JM., FURON D.
"Le chrome" dans: Toxicologie et hygiène industrielle.
Technique et Documentation (Eds), Paris 1981, pp 275-321.

HARRY P., MAURAS Y., CHENNEBAULT JM., ALLAIN P.
Insuffisance rénales algüe après brûlures cutanées par l'acide chromique (chrome VI).
Presse Medicale 1984; 13 (41): 2520.

HAYES RB, LILIENFELD AM, SNELL LM.
Mortality in chromium chemical production workers: a prospective study.
Int J Epidemiol 1979; 8: 365-374.

HAYES RB.
Carcinogenic effects of chromium. In: Langard S. (Eds) *Biological and Environmental Aspects od Chromium.*
Elsevier Biomedical Press 1982; 221-247.

HILL WJ, FERGUSON WS.
Statistical analysis of epidemiological data from a chromium chemical manufacturing plant.
J Occup Med 1979; 21: 103-106.

HRUBY K., FONNER A.
2,3-Dimercapto-1-Propanesulphonate in Heavy Metal Poisoning.
Medical Toxicology 1987; 2: 317-323.

HUNTER D.
Enfermedades laborales.
La edición (castellano), Barcelona, Editorial Jims, 1985.

HYOTO K, SUZUKI S, FURUYA N, MESHIZUKA K.
An analysis of chromium, copper and zinc in organs of a chromate worker.
Int Arch Occup Environ Health 1980; 46: 141-150.

JENNINGS ME, HOWARD JM.
Chromium, wine and ischaemic heart disease.
Lancet 1980; 2: 90-91.

JOULES H, LOND MRCP.
Asthma from sensitisation to chromium.
Lancet 1932; 2: 182-183.

KALLIOMIKI PL, RAHKONEN E, VAARANEN V, KALLIOMIKI K, AITTONIEMI K.
Lung-retained contaminants, urinary chromium and nickel among stainless steel welders.
Int Arch Occup Environ Health 1981; 49: 67-75.

KAYNE FJ, KOMAR G, LABODA H, VANDERLINDE RE.
Atomic absorption spectrophotometry of chromium in serum and urine with a modified Perkin-Elmer 603 atomic absorption spectrophotometer.
Clin Chem 1978; 24: 2151-2154.

KELLY WF, ACKRILL P, DAY JP, ET AL.
Cutaneous absorption of trivalent chromium: tissue levels and treatment by exchange transfusion.
Br J Ind Med 1982; 39: 397-400.

KORALLUS U, HARZDORF C, LEWALTER J.
Experimental bases for ascorbic acid therapy of poisoning by hexavalent chromium compounds.
Int Arch Occup Environ Health 1984; 53: 247-256.

KUMPULAINEN J, KOIVISTOINEN P.
Chromium content of some finnish cereals determined by atomic absorption spectrophotometry.
Acta Agricultural Scandinavica 1977; 27: 35-40.

KUMPULAINEN J, VUORI E.
Longitudinal study of chromium in human milk.
Am J Clin Nutr 1980; 33: 2299-2302.

KUMPULAINEN J, VUORI E, MIKINEN S, KARA R
Dietary chromium intake of lactating finnish mothers: effect on the Cr content of their breast milk.
Br J Nutr 1980; 44: 257-263.

KUMPULAINEN J, WOLF WR, VEILLON C, MERTZ W.
Determination of chromium in selected United States diets.
J Agric Food Chem 1979; 27: 490-494.

LACHAPELLE JM.
Manual de Dermatología Profesional. Masson, S.A.
Barcelona, 1985.

LANGARD S.

Absorption, transport and excretion of chromium in man and animals. In:
Langard S, ed. Biological and environmental aspects of chromium.
Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982: 149-169.

LANGARD S., NORSETH T.

**Chromium, In: L. Friberg, G. Nordberg and V.B. Vouk (Eds). Handbook on the
toxicology of Metals, vol II: specific Metals (Second edition).**
Elsevier, Amsterdam 1986, pp 185-210.

LANGARD S, ANDERSEN A, GYLSETH B.

Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers.
Br J Ind Med 1980; 37: 114-120.

LANGARD S, NORSETH T.

**A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate
pigments.**
Br J Ind Med 1975; 32: 62-65.

LANGARD S, NORSETH T.

Cancer in the gastrointestinal tract in chromate pigments workers.
Arch Hig Rada Toksikol 1979; 30: 301-304.

LANGARD S, VIGANDER T.

Occurrence of lung cancer in workers producing chromium pigments.
Br J Ind Med 1983; 40: 71-74.

LANGURYHR FJ, SOLBERG R, THOMASSEN Y.

**Atomic absorption spectrometric determination of thirteen minor and trace
metals in phosphate rock concentrates.**
Anal Chim Acta 1977; 92: 105-109.

LEE HS, GOH L.

Occupational dermatosis among chrome platers.
Contact Dermatitis 1988; 18: 89-93.

LEVY LS, VENITT S.

**Carcinogenicity and mutagenicity of chromium compounds: the association
between bronchial metaplasia and neoplasia.**
Carcinogenesis 1986; 7: 831-835.

LEWALTER J., KORALLUS U., HARZDORF C., WEIDEMANN H.

**Chromium bond detection in isolated erythrocytes; a new principle of biological
monitoring of exposure to hexavalent chromium.**
Int Arch Occup Environ Health 1985; 55: 305-318.

LIDEN S., LUNDBERG E.

Penetration of chromium in impact human skin in vivo.

J Invest Dermatol 1979; 72: 42-45.

LINDBERG E, VESTERBERG O.

Urinary excretion of proteins in chromeplaters, exchrom eplaters and referents.

Scand J Work Environ Health 1983; 9: 505-510.

Lippmann M, Yeater DB, Albert RE.

Deposition, retention and clearance of inhaled particles.

Br J Ind Med 1980; 37: 337-362.

LITTORIN M, WELINDER H, HULTBERG B.

Kidney function in stainless steel welders.

Int Arch Occup Environ Health 1984; 53: 279-282.

LOWRY L.

The biological exposure index: Its use in assessing chemical exposures in the workplace.

Toxicology 1987; 47: 55-69.

LUNA-DESCALZO M, CORBELLA J, TORRA M, TO- FIGUERES J, CALBET-CAMARASA JM.

Impregnació humana per crom. Dipòsit a les peçes dentàries.

Rev Real Acad Med (Barc) 1988; 3:157-163.

MALKER HR., MALKER BK., McLAUGHLIN JK. et al.

Kidney cancer among leather workers (letter).

Lancet 1984; 1: 56.

MANCUSO TF.

Occupational cancer and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. II.

Clinical and Toxicologic aspects. Ind Med Surgery 1951; 20: 393-407.

MERANGER JC, SUBRAMANIAN KS, CHALIFOUX C.

Survey for cadmium, cobalt, chromium, copper, nickel, lead, zinc, calcium and magnesium in Canadian drinking water supplies.

J Assoc Off Anal Chem 1981; 64: 44-53.

MERTZ W.

Chromium occurrence and function in biological systems.

Physiol Rev 1969; 49: 163-239.

MINOIA C., APOSTOLI P., BATTGLIA A., et al.
Toxicologic and analytical cards: chromium and chromium compounds.
G Ital Med Lav 1987; 9: 53-105.

MINOIA C., MAZZUCOTELLI A., CAVALLERI A., FRACHE R., MICOLI G., COLLI M.
A critical study of the determination of hexvalent chromium in biological and environmental samples by liquid anion exchangers and ETA-AAS
Nutr Res 1985; 1: 48-50.

MOLLER DR, BROOKS SM, BERNSTEIN DI, CASSEDY K, ENRIONE M, BERNSTEIN IL.
Delayed anaphylactoid reaction in a worker exposed to chromium.
J Allergy Clin Immunol 1986; 77: 451-456.

MUTTI A, CAVATORTA A, BORGHI L, CANALI M, GIAROLI L, FRANCHINI I.
Distribution and urinary excretion of chromium. Studies on rats after administration of single and repeated doses of potassium dichromate.
Med Lav 1979(a); 3: 171-179.

MUTTI A., LUCERTINI S., VALCAVI PP.
Urinary excretion of brush-border antigens: early indicator of toxic nephropathy.
Lancet 1985; II: 914-917.

MUTTI A., MINOIA C., PEDRONI C. et al.
Biological monitoring of occupational exposure to different chromium compounds at different valency state.
Int J Environ Anal chem 1984; 17: 35-41.

MUTTI A, CAVATORTA A, PEDRONI C, BORGHI A, GIAROLI C, FRANCHINI I.
The role of chromium accumulation in the relationship between airborne and urinary chromium.
Intern Arch Occup Environ Health 1979(b); 43: 123-133.

NATIONAL INSTITUTE FOR OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH:
«Criteria for a recommended standard occupational exposure to chromium (VI)». Washington, DC: US
Dept of Health, Education and Welfare (No. 76-129), 1975.

NERI R, GONZALEZ-CORTES A, QUIÑONES A.
Daños a la salud de los trabajadores de una fábrica de cromatos.
Sal Pub Mex 1980; 22: 135-141.

NOMIYAMA H, YOTORIYAMA M, NOMIYAMA K.

Normal chromium levels in urine and blood of Japanese subjects determined by direct flameless atomic absorption spectrophotometry, and valency of chromium in urine after exposure to hexavalent chromium.

Am Ind Hyg Assoc 1980; 41: 98-102.

NORSETH T.

The carcinogenicity of chromium and its salts (Editorial).

Br J IndMed 1986; 43: 649-651

OHSAKI Y, ABE S, KIMURA K, TSUNETA Y, MIKAMI H, MANCUSO M.

Lung cancer in Japanese chromate workers.

Thorax 1978; 33: 372-374.

PEDERSEN NB.

The effects of chromium on the skin. In: Langard S. Biological and environmental aspects of chromium.

Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982: 249- 275.

PEDERSEN RS, MORCH PT.

Chromic acid poisoning treatment with acute hemodialysis.

Nephron 1978; 22: 592- 595.

PELTIER A., ELIAS Z., DEMANGE M., CAVELIER C., HERVE-BAZIN B.

Exposition professionnelle aux composés du chrome.

Cahiers Notes Documentaires 1981; 105: 509-520.

PETRILLI FL, DE FLORA S.

Carcinogenicity of chromium and its salts.

Br J Ind Med 1987; 44: 355-357.

PIERCE JO, CHOLAK J

Lead, chromium, and molybdenum by atomic absorption.

Arch Environ Health 1966; 13: 208-212.

POSCHENRIEDER CH, BARCELÓ J, GUNSÉ B.

El impacto del cromo en el medio ambiente. Presencia natural y antropogénica del Cr en el medio ambiente.

Cir Far 1986; 44: 23-38.

POWERS WJ, GAD SC, DERELANKO MJ, SILNO KM.

Effects of therapeutic agents on chromium induced acute nephrotoxicity.

Toxicologist 1984; 4: 298.

RABINOWITZ MB, LEVIN SR, GONICK HC.
Comparisons of chromium status in diabetic and normal men.
Metabolism 1980; 29: 355-364.

RAITHEL HJ, EBNER G, SCHALLER KH, SCHELLMANN B, VALENTIN H.
Problems in establishing norm values for nickel and chromium concentrations in human pulmonary tissue.
Am J Ind Med 1987; 12: 55-70.

REGGIANI A, LOTTI M, DE ROSA E, SAIA B.
Alterazioni funzionali respiratorie in soggetti esposti al cromo. Nota I. Alterazioni spirometriche.
Lavoro Umano 1973(a); 25: 23-27.

REGGIANI A, LOTTI M, DE ROSA E, SAIA B.
Alterazioni funzionali in soggetti esposti al cromo. Nota II. Alterazioni del transfert del CO in steady-state.
Lavoro Umano 1973(b); 25: 56-59.

RINEHART WE, GAD SC.
Current concepts in Occupational Health: metals-chromium.
Am Ind Hyg Assoc J 1986; 47: 696-699.

ROI R, TOWN WG, HUNTER WG, ALESSIO L.
Chromium and chromium compounds Commission of the European Communities. In: Commission of the European Communities. Occupational Health Guidelines for chemical risk.
Office for official publications of the European Communities. Brussels, Luxembourg, 1983: 50-51.

ROMAGUERA C, GRIMALT F
Statistical and comparative study of 4600 patients tested in Barcelona (1973-1977).
Contact Dermatitis 1980; 6: 309-315.

ROYLE H.
Toxicity of chromic acid in the chromium plating industry. (II).
Environ Res 1975; 10: 141-163.

RUDZKI E, ZAKRZEWSKI Z, PROKOPCZYK G, KOZLOWSKA A.
Contact sensitivity to trivalent chromium compounds.
Berufsdermatosen 1978; 26: 83-85

SANER G.
Chromium in nutrition and disease
Ed. Liss, New York, 1980.

THOMPSON DA.

Flameless atomic absorption spectroscopy of plasma chromium.

Ann Clin Biochem 1980; 17: 144-147.

THUN MJ., CLARKSON TW.

Spectrum of Test Available to Evaluate Occupationally Induced Renal Disease.

JOM 1986; 28 (10): 1026-1033.

TOLA S, KILPI J, VIRTAMO M, HAAPA K.

Urinary chromium as an indicator of the exposure of welders to chromium.

Scand J Work Environ Health 1977; 3: 192-202.

TOLOT F., PROST., DAVEZIESP., GIRARD.,

Etude du chrome urinaire chez les ouvriers du chromage électrolytique.

Arch Mal Prof 1982; 43 (4): 341-342.

TORGRIMSEN T.

Analysis of chromium. In: Langard S, ed. Biological and environmental aspects of chromium.

Elsevier Biomedical Press. Amsterdam, 1982:65-99.

TOSSAVAINEN A, NURMINEN M, MUTANEN P, TOLA S.

Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies.

Br J Ind Med 1980; 37: 285-291.

TRIEBIG G., ZSCHIESCHE W., SCHALLER KH., WELTLE D., VALENTIN H.

Studies on the nephrotoxicity of heavy metals in iron and steel industries. In

Foa, V. et al. Occupational Environmental Chemical Hazards. Chchester.

Ellis Horwood Limited 1987; 334-339.

TSUCHIYA K.

The relation of occupational to cancer especially cancer of the lung.

Cancer 1965; 18: 136-144.

TSUNETA Y, OHSAKI Y, KIMURA K, MIKAMI H, ABE S, MURAO M.

Chromium content of lungs of chromate workers with lung cancer.

Thorax 1980; 35: 294-297.

UNDERWOOD EJ.

The incidence of trace element deficiency disease.

Phil Transact Royal Soc Lond series B 1981; 294: 3-8.

VERSCHOOR MA., BRAGT PC., HERBER RFM., ZIELHUIS RI., ZWENNIS WCM.

Renal function of chrome-plating workers and welders.

In Arch Occup Environ Health 1988; 60: 67-70.

VERSIECK J, CORNELIS R.

Normal levels of trace element in human blood plasma or serum.

Anal Chim Acta 1980; 116: 217-254.

VUORI E, KUMPULAINEN J.

A new low level of chromium in human liver and spleen.

Trace Elements in Medicine 1987; 4: 88-91.

WATERHOUSE JAH.

Cancer among chromium platers.

Br J Cancer 1975; 32: 262.

WELINDER H., LITTORIN M., HULTBERG B., SKERFVING F.

Elimination of chromium in urine after stainless steel welding.

Scan J Work Environ Health 1983; 9: 397-403.

WIRNSBERGER G, WAWSCHINEK O, PRUEGGER F, HOEFLE H.

Chromium content of normal and pathologically altered lung tissue.

Biol Trace Elem Res 1987; 14: 43-52.

YAMAMOTO A., WADA O., ONO T.

A low molecular weight chromium binding substance in mammals.

Toxicol Appl Pharmacol 1981; 59:515.

YAMAZAKI H.

Preconcentrations and spectrophotometric determination of chromium (VI) in natural waters by coprecipitation with barium sulfate.

Anal Chim Acta 1980; 113: 131-137.

YOSHIO S, YOSHIKI K, SHINJI O, AKIRA Y.

Acute poisoning due to chromium percutaneous absorption.

Gekkan Yakuj 1987; 29: 1037-1039 (abstract English).

ZIELHIM RL.

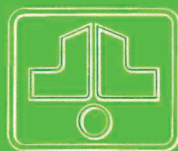
Biological monitoring. Guest lecture given at the 26th Nordic symposium on industrial hygiene, Helsinki, October 1977.

Scand J Work Environ Health 1978; 4: 1-18.

ZIMMERMANN HJ, KONIETZKO H, APEL H.

Nasenseptum perforationen bei Arbeitern einer Verchromerei.

Zbl Arbeitmed 1986; 36: 65-67.



MINISTERIO DE TRABAJO Y SEGURIDAD SOCIAL
INSTITUTO NACIONAL DE SEGURIDAD E HIGIENE
EN EL TRABAJO