

**Revisiones****Efectos sobre la salud en los trabajadores expuestos al dióxido de titanio**

## Health effects in workers exposed to titanium dioxide

**Angélica Faviola Gutiérrez Antezana<sup>1</sup>, Tito Leoncio Lizárraga Hurtado<sup>1</sup>***1. Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid. Madrid. España.*

Recibido: 02-03-16

Aceptado: 09-03-16

**Correspondencia**

Angélica Faviola Gutiérrez Antezana

Correo electrónico: anghy\_angelita@hotmail.com

Este trabajo se ha desarrollado dentro del Programa Científico de la Escuela Nacional de Medicina del Trabajo del Instituto de Salud Carlos III en convenio con Unidad Docente de Medicina del Trabajo de la Comunidad de Madrid.

**Resumen**

---

**Objetivo principal:** Revisar en la literatura científica si existen problemas en la salud y cuáles son, en los trabajadores expuestos al dióxido de titanio.

**Métodos:** Revisión sistemática de la literatura científica recogida en las bases de datos MEDLINE (PubMed), Cochrane Library Plus, LILACS, OSH UPDATE, Biblioteca de la Organización internacional del Trabajo (OIT), Web of Science, IBECs. Los términos utilizados como descriptores y texto libre fueron: MeSH (thesaurus desarrollado por la U. S. National Library of Medicine), considerándose adecuados «Titanium», «Occupational Exposure» y «Occupational Diseases».

**Resultados:** Se recuperaron 61 artículos. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión obteniéndose 14 artículos (4 estudios de cohortes, 3 estudios de casos y controles, 1 estudio observacional descriptivo transversal, 4 estudios de casos clínicos y 2 estudios de serie de casos). En los cuales la población estudiada fue masculina en aproximadamente 90%. Entre los trabajadores expuestos se encuentran: Pintores, albañiles, mecánicos y empleados encargados de la fabricación de joyería artificial, pintura, papel, lacas, barnices y productores de TiO<sub>2</sub>.

Las patologías encontradas con mayor frecuencia fueron las alteraciones respiratorias, seguidas de alteraciones cardiovasculares, alteraciones genéticas por exposición a nanopartículas de TiO<sub>2</sub>. No se encontró asociación entre exposición al TiO<sub>2</sub> y cáncer pulmonar. Tampoco se encontró evidencia del incremento de la mortalidad por exposición.

**Discusión/Conclusión:** Con los estudios seleccionados, no se puede establecer una asociación significativa entre exposición laboral al TiO<sub>2</sub> y efectos sobre la salud, pese a que se encuentran descritas alteraciones respiratorias, cardiovasculares y sistémicas en trabajadores expuestos.

*Med Segur Trab (Internet) 2016; 62 (242) 79-95***Palabras clave:** *Titanium dioxide, Occupational Diseases, Occupational Exposure.*

## Abstract

**Main Objective:** To review through scientific research whether health problem have been found in workers exposed to titanium dioxide.

**Methods:** Systematic review of research collected in the MEDLINE (PubMed), Cochrane Library, LILACS, OSH UPDATE, International Labour Organization Library (ILO), Science Web, IBECs data. Terms used as descriptors and texts were: MeSH (thesaurus developed by the US National Library of Medicine), considering adequate words: «Titanium», «Occupational Exposure» and «Occupational Diseases».

**Results:** 61 articles were retrieved. After applying the inclusion and exclusion criteria obtaining 14 items (4 cohort, 3 case-control studies, descriptive cross-sectional observational study 1, 4 clinical case studies and 2 case series studies), in which about 90% of the study population were male. Among the workers exposed are: Painters, masons, mechanics and employees engaged in the manufacturing of artificial jewelry, painting, paper, paints, varnishes and producers of TiO<sub>2</sub>.

The most frequently encountered pathologies were respiratory disorders, followed by cardiovascular disorders, genetic damage from exposure to TiO<sub>2</sub> nanoparticles. No association between exposure to TiO<sub>2</sub> and lung cancer was found. No evidence of increased mortality exposure was found.

**Discussion/Conclusion:** With the selected studies, we cannot establish a significant association between occupational exposure to TiO<sub>2</sub> and health effects, although respiratory, cardiovascular and systemic alterations in exposed workers have been described.

*Med Segur Trab (Internet) 2016; 62 (242) 79-95*

**Keywords:** *Titanium dioxide, Occupational Diseases, Occupational Exposure.*

## INTRODUCCIÓN

El Dióxido de Titanio es un compuesto químico cuya fórmula es  $\text{TiO}_2$  con CAS (*Chemical Abstracts Service*) número 13463-67-7. Es un metal, no combustible, blanco, cristalino, polvo sólido e inodoro. Tiene un peso molecular de 79.9 g/mol. Punto de fusión: 1.843 °C. Masa molar: 79,866 g/mol. Punto de ebullición 2.972 °C (a 760 mmHg). Densidad: 4,23 g/cm<sup>3</sup>.<sup>1,2</sup>

El  $\text{TiO}_2$  se obtiene directamente de minas o arena en forma impura. Se encuentra y se obtiene comúnmente de una forma negra o de color castaño conocida como rutilo y en menor cantidad anatasa y brooquita<sup>1,2</sup>. Los métodos más utilizados para su obtención son mediante la clorificación del rutilo y la combinación de ácido sulfúrico e ilmenta (método de Kroll).

Se utiliza como materia prima para la manufactura de diversos productos como: Pinturas, barnices, lacas, papel, cerámica, caucho, tintas, barra de soldadura, revestimientos de suelo, textil, cosméticos, cristalería, fabricación de caucho, alimentos (colorantes, caramelos, dulces y gomas de mascar), productos de uso cotidiano (champús, desodorantes y cremas de afeitar), componentes electrónicos. Siendo actualmente el pigmento más utilizado a nivel mundial<sup>3</sup>.

La demanda mundial de  $\text{TiO}_2$  fue de 4.7 millones de toneladas en el 2009 y se estima que crecerá en 2.1% por año durante el período 2007-2015 (*TZMI: Consultant for titanium minerals*). En Europa se estima un incremento de 2.4% durante dicho periodo, superando en producción a Norteamérica.

No existe en la actualidad estadística mundial y nacional sobre el número de trabajadores expuestos. Existen estudios sobre su toxicidad realizado en roedores<sup>4</sup>.

Las vías principales de exposición humana al  $\text{TiO}_2$  es la inhalatoria en forma de polvo y humo metálico. La toxicidad dependerá del tiempo de exposición y tamaño de la partícula.

En el ámbito laboral, los trabajadores están expuestos a distinto tamaño de partículas: finas (> 100 nm) y ultrafinas (< 100 nm) o  $\text{TiO}_2$ NPTS (nanopartículas). El NIOSH (Instituto nacional de seguridad y salud ocupacional Americano) recomienda diferentes valores de exposición ocupacional basados en el tamaño de la partícula, recomendando valores límite ambiental de exposición diaria (VLA-ED) para partículas finas de 2,4 mg/m<sup>3</sup> y ultrafinas de 0,3 mg/m<sup>3</sup>.<sup>1</sup>

Se consideran trabajadores expuestos a los pintores, trabajadores de fábricas de pintura, papel, barnices y productores de  $\text{TiO}_2$ .

La legislación vigente respecto al uso del  $\text{TiO}_2$  en la actividad profesional en España, viene regulada por el Real Decreto 833/1988<sup>5</sup>, modificados por el Real Decreto 952/1997<sup>6</sup> y 815/2013<sup>7</sup>, sobre clasificación, etiquetado, envasado y manipulación de residuos. No existe legislación sobre la vigilancia de la salud para los trabajadores expuestos.

El  $\text{TiO}_2$  ha sido considerado como producto de baja toxicidad, pero en los últimos años esta consideración está cambiando. La agencia internacional de investigación sobre el cáncer (IARC), lo ha clasificado en el grupo de carcinógenos 2B (posible carcinogénico para humanos)<sup>8</sup>. El NIOSH clasifica las  $\text{TiO}_2$ NPTS como potencial carcinógeno ocupacional fundamentándose en la evidencia en humanos y en animales de un incremento del riesgo de cáncer de pulmón por inhalación de  $\text{TiO}_2$  y la relación entre dosis/respuesta biológica y tamaño de las partículas<sup>1</sup>.

La consideración del tamaño de la partícula en la evaluación de la exposición, supone un cambio de paradigma en la gestión del riesgo laboral. El NIOSH recomienda la medición de las concentraciones de exposición personal a partículas finas y ultrafinas de  $\text{TiO}_2$ <sup>1</sup>.

El objetivo del presente trabajo es revisar la literatura científica sobre los efectos en la salud de los trabajadores expuestos al dióxido de titanio.

## OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** Revisar en la literatura científica si existen problemas en la salud y cuáles son, en los trabajadores expuestos al dióxido de titanio.
- **Objetivos secundarios:**
  1. Describir los hallazgos patológicos encontrados y los efectos sobre la salud según la ocupación laboral, al dióxido de titanio.
  2. Identificar que profesionales están más expuestos y son más susceptibles al dióxido de titanio y si hay relación dosis efecto.
  3. Describir si existe evidencias científicas suficientes de carcinogenicidad en seres humanos.
  4. Describir los diferentes tamaños de partículas de dióxido de titanio, capaces de producir efectos sobre la salud.

## MÉTODOS

La búsqueda se llevó a cabo en las siguientes bases de datos: **MEDLINE** (vía Pubmed), **Cochranes Library Plus**, **LILACS** (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), **OSH UPDATE** (Occupational Safety and Health), **Web Of Science**, biblioteca virtual de la Organización Internacional del Trabajo, **IBECS** (Índice Bibliográfico Español en ciencias de la Salud).

Para definir los términos de la búsqueda se empleó DeCS (descriptores de ciencias de la salud), para la recuperación de la información independientemente del idioma.

Posteriormente MeSH (thesaurus desarrollado por la U. S. National Library of Medicine), considerándose adecuados «Titanium», «Occupational Exposure» y «Occupational Diseases», como descriptores y en formato texto en el título resumen.

Obteniéndose la fórmula de búsqueda: ((«titanium/adverse effects»[MeSH Major Topic] OR «titanium/toxicity»[MeSH Major Topic]) AND («occupational diseases»[MeSH Terms] OR «occupational exposure»[MeSH Terms])) AND («humans»[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]) AND «adult»[MeSH Terms]).

Para la búsqueda en LILACS se usó la siguiente formula: («titanio[descriptor de asunto]AND «enfermedades profesionales»). Aplicamos el mismo método para la base de datos IBECS obteniendo: «Titanio/AE» [descriptor de asunto].

Se utilizaron los **filtros (límites)** «especie/humanos», «edad/adultos de 19 a más años», «idioma/español e inglés». Esta misma estrategia se adoptó para el resto de bases de datos consultados.

Se seleccionaron para su revisión varios artículos que cumplieron:

**Criterios de inclusión:** Adecuarse a los objetivos de la búsqueda, estar publicados en revistas con interés científico, posibilidad de recuperar el texto completo del estudio e idiomas de publicación inglés y español.

**Criterios de exclusión:** Artículos que no aportaban información empírica sobre los efectos para la salud humana de la exposición laboral al  $\text{TiO}_2$ , los que estudiaban a población menor de 19 años, estudios en animales y no estar en idioma inglés o español.

Incluimos a nuestra investigación la última actualización del boletín del NIOSH.

El control de la información extraída de los estudios revisados se realizó mediante tablas que permitieron la detección de errores e interpretación de la información encontrada. Los estudios se agruparon según las variables y diseños de estudio, con el fin de sistematizar y facilitar la comprensión de los resultados, considerando los siguientes

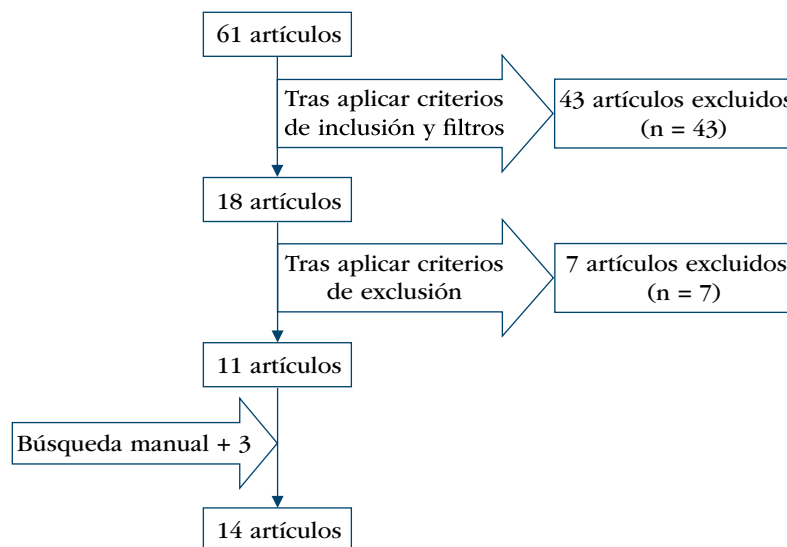
datos: Autor de la referencia bibliográfica, año de publicación, diseño del estudio, país donde se realizó el estudio, agente de exposición, población de estudio, tiempo de exposición, efecto estudiado, control de factores de confusión, resultado principal y nivel de evidencia.

## RESULTADOS

Con los criterios de búsqueda descritos se recuperaron 61 artículos, de los que tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión (figura 1), fue posible recuperar 18 artículos, de los cuales 2 no trataban del tema y 3 no pudieron ser recuperados a texto completo. Varios artículos no fueron incluidos por encontrarse de manera duplicada: OSH UPDATE (n = 1), Web Of Science (n = 5), biblioteca virtual de la Organización Internacional del Trabajo (n = 2).

En Cochranes Library Plus y LILACS no se encontraron artículos referentes a nuestro tema (n = 0). De manera manual obtuvimos 3 artículos más en PUBMED.

Figura 1.



El acuerdo sobre la pertinencia de los estudios seleccionados entre los evaluadores fue del 100%. Se evaluó la calidad de los artículos seleccionados para la revisión, mediante niveles de evidencia SIGN (*Scottish Intercollegiate Guidelines Network*).

Los trabajos revisados incluyen: 4 estudios de cohortes<sup>4,9-11</sup>, 3 de casos y controles<sup>8,12,13</sup>, 1 estudio descriptivo transversal<sup>(14)</sup>, 4 casos clínicos<sup>15-18)</sup> y 2 de serie de casos<sup>2,3</sup>.

Tabla 1. Estudios de cohortes

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Elizabeth D. Ellis <i>et al.</i> 2013 <sup>(9)</sup>	Cohorte 1955-2006.	3.607 trabajadores de tres plantas en DuPont. Estados Unidos 88,16% varones.	Dióxido de titanio.	27 años. Exposición de al menos 6 meses.	Mortalidad para todas las causas de muerte, todos los cánceres, cáncer de pulmón, enfermedades pulmonares no malignas y enfermedades cardíacas.	No: Tabaquismo. Sí: Historia de exposición previa.	<b>Mortalidad para todas las causas:</b> SMR 1.23 (IC 95% 1.15-1.32). <b>Mortalidad para todos los cánceres:</b> SMR 1.17 (IC 95% 1.02-1.33). <b>Mortalidad para cáncer pulmonar:</b> SMR 1.35 (IC 95% 1.07-1.66). No se encontró asociación positiva a la exposición al TiO <sub>2</sub> o TiCl <sub>4</sub> y la muerte por todas las causas, todos los cánceres, cáncer de pulmón, enfermedades respiratorias no malignas y enfermedades cardíacas.	2++
Elizabeth D. Ellis <i>et al.</i> <sup>(10)</sup> 2010.	Cohorte 1935-2005.	5.054 trabajadores de tres plantas (EM, NJV, DL) DuPont. Estados Unidos 89,57% varones.	Dióxido de titanio.	29± SD 15 años. Exposición de al menos 6 meses.	Calcular las razones de mortalidad estandarizadas (SMR) por plantas.	No: Tabaquismo. Dificultad en identificar causa de muerte y la obtención de certificados de defunción. Exposición al amianto en EM.	<b>SMR todas las causas:</b> 0,81 (IC 95% 0,77-0,85). <b>EM SMR</b> 0,90 (IC 95% 0,85 a 0,95). <b>NJV SMR</b> 0,64 (IC 95% 0,55-0,74). <b>DL SMR</b> 0,37 (IC 95% 0,24-0,54). <b>SMR Neoplasias malignas:</b> 0,90 (IC 95% 0,82 a 0,99). <b>EM SMR</b> 1,01 (IC 95% 0,90 a 1,12). <b>NJV SMR</b> 0,64 (IC 95% 0,48- 0,83). <b>DL SMR</b> 0,44 (IC 95% 0,20- 0,83). <b>Enfermedades respiratorias no malignas</b> <b>NJV SMR</b> 1,14 (IC 95% 0,51-2,27). <b>DL SMR</b> 1,07 (IC 95% 0,06-4,96). La mortalidad es mejor de lo esperado. No hay evidencia de aumento de enfermedades respiratorias malignas o no malignas.	2++

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Bófeta Paolo <i>et al.</i> <sup>(4)</sup> 2004	Cohortes retrospectivo 1950-1972 hasta 1997-2001.	15.017 trabajadores 95% hombres Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Reino Unido.	Polvo de dióxido de titanio.	1 mes-30+ años. Al menos 1 mes de exposición.	Evaluar el riesgo de mortalidad por cáncer de pulmón relacionado con la exposición al dióxido de titanio.	No: Tabaquismo.	<b>Expuestos a polvo de TiO<sub>2</sub> (mg/m<sup>3</sup> año*)</b> <b>CA de pulmón (total de fallecidos)</b> 0-0.73* n = 53 RR = 1.00 IC95% Ref 0.73-3.43* n = 53 RR = 1.19 (IC95% 0.80-1.77) 3.44-13.19* n=52 RR=1.03 (IC95% 0.69-1.55) 13.20+* n = 53 RR = 0.89 (IC95% 0.58-1.35) <b>Sujetos sin enfermedad respiratoria maligna y expuestos a polvo de TiO<sub>2</sub> (mg/m<sup>3</sup> año)</b> <b>(total de fallecidos)</b> 0-0.8 n = 40 RR = 1 IC Ref 0.9-3.8 n = 39 RR = 1.23 IC95% = 0.76-1.99 3.9-16.1 n = 40 RR = 0.91 IC95% = 0.56-1.49 16.2+ n = 39 RR = 1.12 IC95% = 0.67-1.86 No existe evidencia de incremento de la mortalidad para la exposición acumulada al polvo de TiO <sub>2</sub> . No hubo incremento significativo para la SMR (SMR = 1.23; IC95%: 1.10-1.38) para cáncer pulmonar.	2++
Jon P. Fryzek <i>et al.</i> <sup>(11)</sup> 2003	Cohortes retrospectivo 1960-2000.	4.241 trabajadores en 4 plantas en Estados Unidos. 90% varones.	Dióxido de titanio.	21 ± SD 11 años. Al menos 6 meses de exposición.	Razón, de mortalidad estandarizada para todas las causas y Ca de Pulmón en los trabajadores con exposición a TiO <sub>2</sub> en 4 plantas.	No: Tabaquismo.	<b>SMR todas las causas muerte:</b> (SMR 0,8; IC del 95% 0,8 a 0,9) <b>Planta de sulfato:</b> SMR 0,9; IC 95% 0,8 -1,0 <b>Planta de cloruro:</b> SMR 0,6; IC 95% 0,5- 0,7 <b>Cáncer de Pulmón:</b> (SMR 1,0; IC 95%0,8 -1,3), <b>Planta sulfato:</b> SMR 1,1 IC 95%0,7-1,6 <b>Planta cloruro:</b> SMR 0,9; IC 95%0,6-1,3 No se observó aumentos significativos de mortalidad para todas las causas, cáncer de pulmón u otra patología como resultado de la exposición a TiO <sub>2</sub> . La mortalidad encontrada es similar en trabajadores con niveles altos de exposición, que con los que tienen menos exposición.	2++

Tabla 2. Estudios de casos y controles y estudio transversal

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Agnihotram V. et al. <sup>(8)</sup> 2008	Casos y controles Canadá.	Dos poblaciones diagnosticadas y confirmadas por histología de CA de pulmón (pintores, albañiles, mecánicos). <b>Estudio I:</b> 857 casos hombres: 35-70 a Controles seleccionados 533 residentes sanos. <b>Estudio II:</b> 765 casos hombres y 471 mujeres. Controles 899 hombres y 613 mujeres.	Dióxido de titanio, polvo y talco.	Estudio I: 7 años. Estudio II: 6 años.	Evaluar efecto cancerígeno del carbón, dióxido de titanio, polvo y talco.	Sí: Tabaquismo.	<b>Población que tuvo algún tipo de exposición al TiO<sub>2</sub>:</b> n = 76 OR = 1.0 IC95% = 0.8-1.5 <b>No exposición a TiO<sub>2</sub>:</b> n = 68 OR = 1 IC95% = 0.6-1.7 <b>Expuestos sugerente a TiO<sub>2</sub>:</b> n = 8 OR = 1 IC95% = 0.4-3.6  Los trabajadores que tuvieron exposición laboral a carbón, dióxido de titanio, polvo y talco no experimentaron mayor riesgo para cáncer pulmonar.	2++



Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Boffetta Paolo <i>et al.</i> (12) 2001	Casos y controles Canadá.	Estudio de 857 casos confirmados por histología diagnosticados de cáncer pulmonar en hombres entre las edades de 35-70 años.	Polvo de dióxido de titanio.	Periodos de exposición mayores de 22 años.	Evaluar el riesgo de cáncer de pulmón por exposición al dióxido de titanio.	Sí: Tabaquismo.	Grupo expuestos al TiO <sub>2</sub> ; <b>Nivel de exposición:</b> <b>Baja:</b> n = 25 OR = 4.9 IC95% = 0.5-1.7 <b>Media:</b> n = 6 OR = 1.0 IC95% = 0.3-3.3 <b>Alta:</b> n = 2 OR = 4.34 IC95% = 0.07-1.9 <b>Duración de exposición:</b> 1-21 años n = 17 OR = 1.0 IC95% = 0.5-2.0 > 22 años n = 16 OR = 0.8 IC95% = 0.4-1.6 No se confirma un posible aumento en el riesgo de cáncer de pulmón entre los sujetos expuestos al dióxido de titanio.	2++
U. G. Oleru (13) 1987	Casos y controles Nigeria.	67 trabajadores de fábrica de pintura. Casos: 52 trabajadores. Grupo control: 15 trabajadores de la misma planta localizados en el área logística y no expuestos a pintura.	Dióxido de titanio.	5 a 10 años.	Alteraciones respiratorias por exposición.	No: Tabaquismo. Historia previa a exposición (fábrica de algodón).	<b>Expuestos: n = 52</b> Dolor de pecho (n = 28) Tos y síntomas catarrales (n = 26) Sibilantes: (n = 21) <b>Control: n = 15</b> Dolor de pecho (n = 7) Tos y síntomas catarrales (n = 7) Sibilantes (n = 2) El grupo de casos presento una OR de 5-17 para síntomas con respecto a control (p < 0.005). A nivel de la función respiratoria se encontró 28 casos (42%) de enfermedad pulmonar restrictiva (FEV1/FCV > 70% encontrándose en 92% de casos) p < 0.05.	2+

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
David H. Garabrant <i>et al.</i> <sup>(14)</sup> 1987	Descriptivo transversal. Estados Unidos.	209 trabajadores de fábrica productora de metal de titanio (diversas áreas) a los cuales se realizaron cuestionarios de salud, examen físico, pruebas de función pulmonar y radiografía de tórax.	Partículas de dióxido de titanio y tetracloruro de titanio.	5 a 10+ años de exposición.	Evaluar la relación exposición laboral y la presencia de alteraciones a nivel clínico/Rx.	Sí: Exposición previa a asbesto y tabaquismo.	<p><b>Trabajadores en el área de reducción de titanio (exposición a humo) n = 78</b></p> <p>Síntomas: Flemas y sibilantes con disnea (n = 14)</p> <p>Bronquitis crónica (n = 9)</p> <p><b>Trabajadores en el área de astillado/troceado/lavado n = 73</b></p> <p>Síntomas: Sibilantes con disnea (n = 21), Flemas (n = 16), Tos (n = 14)</p> <p><b>Trabajadores no expuestos (administrativos) n = 58</b></p> <p>Síntomas: Sibilantes con disnea (n = 12), Anormalidades respiratorias (n = 10), Flemas (n = 9), p=0.02</p> <p><b>Pruebas de función pulmonar:</b></p> <p>Trabajadores correspondientes al área de reducción presentaron una reducción de capacidad ventilatoria de 24 ml/año (reducción FEV1) Coeficiente de correlación R2: 0,54</p> <p><b>Radiografía de tórax:</b></p> <p>Enfermedad pleural (n = 36)</p> <p>n = 8 (10%) trabajadores en el área de reducción, n = 16 (22%) trabajadores correspondientes al área astillado/troceado/lavado n = 12 (21%) trabajadores no expuestos.</p> <p>Los hallazgos son consistentes de que la exposición a partículas de titanio y tetracloruro de titanio pueden estar asociados con enfermedad pleural y reducción en la capacidad ventilatoria pulmonar.</p>	2-

Tabla 3. Estudios de serie de casos y casos clínicos

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Sen Zhen <i>et al.</i> <sup>(2)</sup> 2012	Serie de casos. China.	Estudio de 7 trabajadores varones provenientes de una planta de producción de dióxido de titanio.	Partículas de dióxido de titanio.	8 años a más.	Evaluar efectos cardiopulmonares en trabajadores expuestos a diferentes tamaños de partículas de dióxido de titanio.	Sí: Tabaquismo. Historia laboral previa.	<b>Tamaño de partícula de polvo de TiO<sub>2</sub> y porcentaje de trabajadores expuestos:</b> > 10 um: 14%. 1-10 um: 69,5%. < 10 um: 16%. La exposición diaria mayor a 1mg/m <sup>3</sup> se asoció a disminución de la capacidad ventilatoria máxima. Se observó aumento de PAS/PAD en 10 mmHg. Se ha demostrado una relación positiva entre exposición al TiO <sub>2</sub> inhalable y disminución de la función pulmonar. Se postula que partículas de polvo de TiO <sub>2</sub> < 0,1 um tienen capacidad de depósito en bronquios, bronquiolos y alvéolos produciendo enfermedad. Se proporciona nueva evidencia de riesgo para trabajadores expuestos a TiO <sub>2</sub> inhalados, para partículas finas y ultrafinas. Se deberá adecuar ambiente de trabajo y de protección individual (uso de mascarillas N95) para disminuir exposición.	3
Tong-Hong Cheng <i>et al.</i> <sup>(15)</sup> 2011	Caso clínico.	Varón de 58 años pintor. China.	Dióxido de titanio.	3 meses.	Bronquiolitis obliterante con neumonía organizada (BONO).	No: Dióxido de sílice. Historia laboral previa.	El dióxido de titanio y dióxido de silicio se identificaron dentro de las lesiones pulmonares de BONO. El hallazgo del metal dentro de las muestras de tejido, es una fuerte evidencia confirmatoria causal de la enfermedad.	3

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Scott Humble et al. <sup>(16)</sup> 2003	Caso clínico.	Varón de 72 años pintor.	Dióxido de titanio.	—	Aumento de la incidencia de enfermedades respiratorias reportado en pintores profesionales.	No: Aluminio, silicio y hierro. Historia laboral previa.	El examen anatomopatológico pulmonar reveló: Enfisema, fibrosis intersticial, y células gigantes multinucleadas con material extraño intra y extracelular. El microanálisis de rayos X mostró presencia de titanio, aluminio, silicio y hierro.	3
J. Cortes Piemente <sup>(9)</sup> 1992	Serie de casos. Portugal.	Caso 1: Varón de fábrica de papel con 53 años. Caso 2: Varón de fábrica de joyería artificial. 39 años. Caso 3: Varón de fábrica de plástico. 36 años. Caso 4: Varón de fábrica de lacas y barnices. 44 años.	Polvo de dióxido de titanio.	Caso 1: 21 años. Caso 2: 18 años. Caso 3: 16 años. Caso 4: 24 años.	Alteraciones respiratorias y hepáticas.	No: Tabaquismo e historia laboral previa.	<b>Caso 1:</b> Cuadro de 4 meses de: Dolor torácico y en hemitórax izquierdo, tos, expectoración mucopurulenta y pérdida de peso (7 kg), hepatomegalia. <b>Radiografía tórax:</b> Acentuación difusa retículo pulmonar y micronódulos bilaterales a predominio de bases. <b>Prueba de función pulmonar:</b> Patrón restrictivo con componente obstructivo. <b>Biopsia de pulmón;</b> granuloma sarcoide. <b>Caso 2:</b> Patrón restrictivo. <b>Biopsia pulmonar:</b> Granuloma epitelioide de tipo sarcoide. <b>Caso 3:</b> Cuadro de 2 meses de: fiebre, astenia, tos con expectoración mucopurulenta. <b>Radiografía de tórax:</b> Infiltrado reticular con hiperplasia hilar. <b>Prueba de función pulmonar:</b> Patrón restrictivo. <b>Biopsia hepática:</b> Granuloma epitelioide tipo sarcoide. <b>Caso 4:</b> Disnea progresiva, expectoración mucopurulenta, astenia y pérdida de peso, hepatomegalia. <b>Radiografía de tórax:</b> Engrosamiento hilar con infiltrado retículo-nodular.	3

Autor/año	Tipo de estudio	Población	Agente	Tiempo de exposición	Efecto estudiado	Control de factores de confusión	Resultados	Nivel de evidencia SIGN
Susan Redline et al. <sup>(17)</sup> 1986	Caso clínico.	Varón negro de 45 años.	Dióxido de titanio.	5 años.	Enfermedad pulmonar granulomatosa asociada al depósito de diversas partículas metálicas a nivel pulmonar.	No: Aluminio, zinc, níquel.	Partículas de aluminio, titanio y otros metales han sido identificados dentro del tejido pulmonar, como causantes de enfermedad granulomatosa. Lesiones pulmonares granulomatosas pueden ser resultado de la estimulación persistente y antigénica del sistema inmune. Algunos estudios clínicos sugieren que los trabajadores expuestos a largo plazo a los procesos de producción del titanio, pueden desarrollar fibrosis pulmonar.	3
Ichiro Yamadori et al. <sup>(18)</sup> 1986	Caso clínico.	Varón de 53 años.	Dióxido de titanio.	13 años.	Neumoconiosis. Adenocarcinoma pulmonar.	No: Tabaquismo, sílice.	Se encontraron depósitos de titanio en el intersticio, en los alvéolos pulmonares que sugieren ser causantes de fibrosis intersticial, bronquitis y adenocarcinoma pulmonar por depósito de titanio.	3

El estudio de Paolo Boffetta *et al*<sup>4</sup>. presenta mayor cantidad de población siendo (n = 15017). Por el contrario, el de menor población son los casos clínicos, con un único sujeto de muestra.

En los estudios de cohortes, la población estudiada es mayoritariamente masculina en aproximadamente 90%. Sin embargo en los estudios de series de casos/caso clínico son exclusivamente varones. En algunos de los estudios de casos y controles no se especificó el sexo de la población a estudio.

En los estudios de cohortes se evidencia una exposición de al menos 6 meses. En el de casos y controles de al menos 1 año y en el de casos clínicos de 3 meses.

Haciendo revisión con respecto de la **actividad laboral y exposición al TiO<sub>2</sub>**, encontramos que los trabajadores expuestos realizaban actividades laborales como: pintores, albañiles, mecánicos y empleados encargados de la fabricación de joyería artificial, pintura, papel, lacas y barnices, producción de TiO<sub>2</sub> (área de fresado, acabado y embalaje)<sup>1,2,13</sup>.

Los **países** en los que se llevaron a cabo los estudios fueron: Estados Unidos, China, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Italia, Noruega, Reino Unido, Nigeria.

## EN RELACIÓN A NUESTROS OBJETIVOS ENCONTRAMOS:

### Alteraciones respiratorias por exposición laboral al TiO<sub>2</sub>

Se registraron enfermedades respiratorias (Enfermedad intersticial, Neumoconiosis, Fibrosis pulmonar, Asma, Bronquitis crónica, Bronquiolitis obliterante con Neumonía organizativa, Enfermedad granulomatosa, Alveolitis)<sup>3,15-18</sup>.

En el estudio de casos y controles desarrollado en Nigeria, se encontró mayor incidencia de síntomas respiratorios tales como dolor torácico, tos, síntomas carrales y sibilancias en los trabajadores expuestos (fábrica de pintura). A nivel de la función respiratoria se encontró riesgo de enfermedad pulmonar de tipo restrictiva (p<0.005). Concluye la necesidad de uso de EPIs en los trabajadores expuestos<sup>13</sup>.

En los estudios de serie de casos/casos clínicos se encontró casos de: Bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa (BONO), enfisema, fibrosis intersticial, enfermedad restrictiva, enfermedad granulomatosa tipo sarcoidosis, bronquitis y cáncer pulmonar de tipo adenocarcinoma pulmonar<sup>15-18</sup>.

En el único estudio descriptivo transversal que disponemos<sup>4</sup>, también concluyen que hay una probable asociación entre enfermedad pulmonar restrictiva y enfermedad pleural.

En los estudios de cohortes y casos y controles concluyen que no se encontró evidencia entre la exposición laboral y cáncer de pulmón<sup>4,9-11</sup>.

### Alteraciones cardiovasculares a la exposición laboral al TiO<sub>2</sub>

En los artículos de cohortes no se encontró asociación entre exposición y enfermedades cardíacas. Por el contrario en el estudio de serie de casos se menciona alteraciones en la PAS/PAD, consistente en un aumento de 10 mmHg aproximadamente al finalizar la jornada laboral<sup>2</sup>.

### Exposición genética por exposición a nanopartículas al TiO<sub>2</sub> (TiO<sub>2</sub> NPTS)

En el estudio de Matej Skocaj *et al*. en el año 2011 describe un aumento de producción de nanopartículas en la industria, incrementándose la exposición ambiental en los últimos años<sup>19</sup>.

Las nanopartículas producen geno-toxicidad, inflamación y respuesta inmunológica (a nivel celular y sistémico) produciendo enfermedades en expuestos.

Geiser, *et al*. reportaron los efectos de la inhalación de las TiO<sub>2</sub> NPTS en ratas expuestas, encontrando que los macrófagos son efectivos fagocitando partículas de tamaño de 3-6 um pero no para los tamaño nano (< 20 nm). Las nanopartículas no fagocitadas, se encontraban libres en el citoplasma y epitelio de células fibroblásticas<sup>19</sup>.

El estudio de Kocbec demostró que partículas de 25 nanómetros de tamaño de anatasa podían ser fagocitadas por los queratinocitos humanos. Este estudio concluye la probable toxicidad por las nanopartículas vía dérmica, recomendando su limitación de exposición medio ambiental y laboral<sup>19</sup>.

A nivel de exposición respiratorio, se ha descrito la posibilidad que las TiO<sub>2</sub> NPTS < 50 nm tengan la capacidad de depositarse a nivel de alveolos pulmonares produciendo diversas patologías a este nivel, tipo fibrosis pulmonar, enfermedad inflamatoria y tumores<sup>19</sup>.

#### Otros efectos relacionados con la exposición laboral al TiO<sub>2</sub>

En dos estudios de casos clínicos por medio de biopsia pulmonar y hepática, se registró enfermedad sistémica granulomatosa tipo sarcoidosis<sup>3</sup>.

En los estudios de cohortes, no se encontró asociación significativa para la exposición del TiO<sub>2</sub> y aumento de mortalidad para todas las causas, para todos los tipos de tumores, enfermedades respiratorias no malignas y enfermedades cardíacas<sup>4,9-11</sup>.

#### Equipos de Protección individual (EPIs) y TiO<sub>2</sub>

Ante la posibilidad de toxicidad el NIOSH recomienda controlar la exposición al polvo de TiO<sub>2</sub> recomendado no sobrepasar los límites de exposición diaria y además del uso de sistemas básicos de protección, como sistemas de ventilación locales, utilización de filtros en los sistemas de ventilación y respiradores, con la finalidad de capturar y reducir en gran medida los niveles de exposición de riesgo, tanto para partículas finas y nanopartículas<sup>1</sup>.

#### LIMITACIONES

No se describe en algunos estudios la actividad específica realizada por el trabajador (puesto de trabajo, exposición).

No se encuentran descritos en ningún artículo revisado, el uso de medidas preventivas/EPIs (guantes, ropa protectora, mascarillas, etc.) durante la jornada laboral.

En algunos estudios no hay registro del hábito tabáquico, que es el principal factor confusor y tampoco de la historia laboral previa.

No encontramos datos en relación a la exposición a nanopartículas de TiO<sub>2</sub> y la actividad laboral, que evidencien correlación dosis exposición/enfermedad. Tampoco encontramos los límites del tamaño de las nanopartículas capaces de producir efectos sobre la salud.

La exclusión de 5 artículos, por no encontrarse a texto completo, a pesar de contar la ayuda de la biblioteca del instituto y el Hospital 12 de Octubre, vía correo electrónico. Hubiera sido interesante contar con los resultados de estos trabajos.

#### DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Según los diseños epidemiológicos de los estudios seleccionados en esta revisión bibliográfica, observamos que aportan un nivel de evidencia según SIGN de 2++ y 3, no llegando por tanto a garantizar la fiabilidad de las observaciones, por lo tanto es difícil de fijar en términos cuantitativos la relación entre la exposición al TiO<sub>2</sub> y los problemas de salud derivados.

Encontramos similitud en los trabajadores pintores, dado que en la mayoría de casos clínicos estos padecieron de patología respiratoria, encontrándose en algunos, en los estudios anatomopatológicos y por microanálisis de rayos x partículas de TiO<sub>2</sub> a nivel pulmonar. Sin embargo no se pudo determinar en estos casos al TiO<sub>2</sub> como agente causal, debido a que se encontraron otras partículas como aluminio, silicio, hierro, entre otros.

Encontramos estudios de casos clínicos que sugieren que la exposición al  $\text{TiO}_2$  puede producir alteración de diferente gravedad en la salud, sobre todo a nivel respiratorio. En la actualidad se desconoce con exactitud la patogenicidad debida a la exposición del  $\text{TiO}_2$  y sus efectos sobre la salud según la ocupación laboral y su relación dosis/efecto. Considerando que un trabajador permanece de media un tercio de su vida en su lugar de trabajo, para el futuro y con vistas a una revisión rigurosa de los riesgos de exposición basados en criterios de salud, se requerirían de estudios más complejos y específicos que los encontrados en la literatura actual.

Ante la necesidad de establecer límites seguros de exposición laboral, creemos necesario también la realización de estudios epidemiológicos en humanos, para caracterizar la variabilidad intra e interindividual de los indicadores biológicos disponibles e identificar los factores que determinan esta variabilidad y sus efectos.

Los primeros estudios realizados sobre los posibles efectos en la salud de la exposición al  $\text{TiO}_2$  fueron en animales, en experimentos desarrollados por Lee *et al.* quien demostró un exceso de riesgo de 2-4 veces para adenomas pulmonares en ratas expuestas a  $\text{TiO}_2$ , a niveles diarios de 250 mg /m<sup>3</sup> por vía inhalatoria. Por otro lado, existen estudios sobre la toxicidad realizado en roedores a los que se les suministró  $\text{TiO}_2$  vía oral, subcutánea, intratraqueal e intraperitoneal, como resultado se observó que en la administración intratraqueal en combinación con benzopirenos, produjo una mayor incidencia de tumores a nivel de tráquea, laringe y pulmón, concluyendo la probable carcinogenicidad del  $\text{TiO}_2$  en combinación con otros productos<sup>4</sup>.

Sin embargo en los estudios revisados en el presente trabajo no existen evidencias científicas suficientes de carcinogenicidad en seres humanos, creemos que puede ser debido a los factores confusores, dado que el  $\text{TiO}_2$  no se encuentra de manera libre, si no de forma compuesta junto con otros metales, por lo que es difícil establecer esta asociación. Habría sin embargo, que aplicar los principios de prevención/protección de la salud puesto que, el que no se encuentre evidencia no indica que no exista, sino que no puede ser demostrada hasta ahora, con lo cual siempre habrá que proteger a los trabajadores de un posible carcinógeno. Es importante por tanto incidir claramente en la protección individual y colectiva para evitar futuros y posibles daños a la salud, que en un futuro puedan ser más evidentes.

El mecanismo molecular por el cual las  $\text{TiO}_2$  NPTS pueden causar cáncer, todavía no está claro. El número de trabajadores expuestos al polvo de dióxido de titanio es desconocido. Shi *et al.* (2013) en la última revisión toxicológica publicada sobre las  $\text{TiO}_2$  NPTS, postula la posibilidad que las nanopartículas menores a 25 nm podrían atravesar vía dérmica, ingresar a vía sistémica e interactuar con el organismo<sup>19</sup>. Sin embargo no existe en la literatura científica la descripción de enfermedad por la exposición a  $\text{TiO}_2$  NPTS, tampoco la relación dosis-tamaño de partícula y consecuencias para la salud. Consideramos que se deberán realizar mayores estudios para confirmar esta posibilidad, con la finalidad de tomar medidas sobre los trabajadores expuestos.

Actualmente, no existen estudios que especifiquen que los tipos de mascarillas existentes, protejan contra la exposición a nanopartículas. Recomendamos que se deberían aplicar las medidas preventivas adecuadas, con el fin de minimizar dicha exposición y por ende disminuir el riesgo de enfermedad. Por lo que creemos necesario la realización de un protocolo de vigilancia de la salud, para los trabajadores de riesgo con la finalidad de prevenir la aparición de enfermedad profesional en relación a la exposición.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Escuela Nacional de Medicina del trabajo del Instituto de Salud Carlos III, por hacer posible la realización de este trabajo y a nuestra tutora Rosa Ana Cortes Barragán, por su paciencia y tiempo en la cumplimentación de este trabajo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Occupational Safety and Health (US). Occupational Exposure to Titanium Dioxide [Internet]. Cincinnati (OH): US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, NIOSH; 2011 Apr. [cited 2015 Jan 29]; 119 p. (Current intelligence bulletin; no 63); (DHHS publication; no.: 2011-160). Available from: <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2011-160/pdfs/2011-160.pdf>.
2. Zhen S, Qian Q, Jia G, Zhang J, Chen C, Wei Y. A panel study for cardiopulmonary effects produced by occupational exposure to inhalable titanium dioxide. *J Occup Environ Med*. noviembre de 2012;54(11):1389-94.
3. Pimentel JC. [Systemic granulomatous disease, of the sarcoid type, caused by inhalation of titanium dioxide. Anatomico-clinical and experimental study]. *Acta Med Port*. junio de 1992;5(6):307-13.
4. Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A, et al. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control*. 2004 Sep;15(7):697-706.
5. Real Decreto 833/1988, de 20 de julio, por el que se aprueba el Reglamento para la ejecución de la Ley 20/1986, Básica de Residuos Tóxicos y Peligrosos. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 182 (30-07-1988).
6. Real Decreto 952/1997, de 20 de junio, por el que se modifica el Reglamento para la ejecución de la Ley 20/1986, de 14 de mayo, Básica de Residuos Tóxicos y Peligrosos, aprobado mediante Real Decreto 833/1988, de 20 de julio. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 160 (5-07-1997).
7. Real Decreto 815/2013, de 18 de octubre, por el que se aprueba el Reglamento de emisiones industriales y de desarrollo de la Ley 16/2002, de 1 de julio, de prevención y control integrados de la contaminación. *Boletín Oficial del Estado*, núm. 251 (19-10-2013).
8. Ramanakumar AV, Parent M-E, Latreille B, Siemiatycki J. Risk of lung cancer following exposure to carbon black, titanium dioxide and talc: results from two case-control studies in Montreal. *Int J Cancer*. 2008 Jan 1;122(1):183-9.
9. Ellis ED, Watkins J, Tankersley W, Phillips J, Girardi D. Mortality among titanium dioxide workers at three DuPont plants. *J Occup Environ Med*. 2010 Mar;52(3):303-9.
10. Ellis ED, Watkins JP, Tankersley WG, Phillips JA, Girardi DJ. Occupational exposure and mortality among workers at three titanium dioxide plants. *Am J Ind Med*. 2013 Mar;56(3):282-91.
11. Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K, Schweitzer S, McLaughlin JK, et al. A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med*. abril de 2003;45(4):400-9.
12. Boffetta P, Gaborieau V, Nadon L, Parent MF, Weiderpass E, Siemiatycki J. Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand J Work Environ Health*. agosto de 2001;27(4):227-32.
13. Oleru UG. Respiratory and nonrespiratory morbidity in a titanium oxide paint factory in Nigeria. *Am J Ind Med*. 1987;12(2):173-80.
14. Garabrant DH, Fine LJ, Oliver C, Bernstein L, Peters JM. Abnormalities of pulmonary function and pleural disease among titanium metal production workers. *Scand J Work Environ Health*. 1987 Feb;13(1):47-51.
15. Cheng T-H, Ko F-C, Chang J-L, Wu K-A. Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to titanium nanoparticles in paint. *Ann Thorac Surg*. 2012 Feb;93(2):666-9.
16. Humble S, Allan Tucker J, Boudreaux C, King JAC, Snell K. Titanium particles identified by energy-dispersive X-ray microanalysis within the lungs of a painter at autopsy. *Ultrastruct Pathol*. 2003 Apr;27(2):127-9.
17. Redline S, Barna BP, Tomaszewski JF, Abraham JL. Granulomatous disease associated with pulmonary deposition of titanium. *Br J Ind Med*. 1986 Oct;43(10):652-6.
18. Yamadori I, Ohsumi S, Taguchi K. Titanium dioxide deposition and adenocarcinoma of the lung. *Acta Pathol Jpn*. 1986 May;36(5):783-90.
19. Skocaj M, Filipic M, Petkovic J, Novak S. Titanium dioxide in our everyday life; is it safe? *Radiol Oncol*. diciembre de 2011;45(4):227-47.
20. Freyre-Fonseca V, Delgado-Buenrostro NL, Gutiérrez-Cirlos EB, Calderón-Torres CM, Cabellos-Avelar T, Sánchez-Pérez Y, et al. Titanium dioxide nanoparticles impair lung mitochondrial function. *Toxicol Lett*. 25 de abril de 2011;202(2):111-9.