

## **ELS INICIS DELS CONEIXEMENTS SOBRE PATOLOGIA TOXICA PER CROM.**

Corbella J.; Luna M.; Sanz P.

U.E.R. de Medicina Legal i Laboral i Toxicologia. Facultat de Medicina. Hospital Clínic. Universitat Barcelona

Actualment el crom és un metall que té interès en toxicologia tant des del punt de vista de la patologia laboral com si es valora com a agent contaminant i cancerígen. Ademés tendeix a acumular-se en els éssers vius, si més no en els medis contaminats. Conegut des del segle XVIII, hi ha una rica literatura en el segle XIX que actualment està gairebé oblidada. També fou emprat com a medicament. La intenció d'aquest treball és ajuntar dades, que ara estan esparses i són difícils de recollir, per a recordar l'interès pel crom en el segle XIX. Segueix una línia de recerca de la història de les intoxicacions, sobre tot per metalls, iniciada en altres treballs (1).

**EL METALL.** El crom és un metall que fou descobert, com a element, a finals del segle XVIII. L'any 1797 el químic francès Vauquelin en féu la primera descripció, examinant un mineral que procedia de Sibèria, la crocoita. Com que es formaven compostos rics en color se li donà el nom de "chromos" (2). El seu descobridor, Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829) fou una de les grans personalitats científiques del seu temps. Professor a les facultats de Farmàcia (1803) i de Medicina (1809) de Paris, fou mestre d'Orfila. Precisament aquest el substituï, quan Vauquelin fou destituït per raons polítiques, l'any 1822. També va descobrir el beril·lí (3).

## I. LA PRIMERA MEITAT DEL SEGLE XIX

Els focus de creixement científics eren relativament nombrosos i a vegades més d'un investigador treballava en camps semblants. Així també s'ha atribuït el descobriment del crom, poc temps després, el 1798, i amb independència del treball de Vauquelin, a Martin Heinrich Klaproth. Aquest era un químic alemany, professor a Berlín, que també va descobrir el zirconi i el tel·luri (4).

\*\* A la primera meitat del segle XIX les aportacions encara són escasses. N'hem trobat sobre tot a la literatura anglesa, entre les de caire clínic, i una aportació experimental important en llengua alemanya. Sembla que les primeres dades sobre els efectes patològics del crom, a l'home i en medi laboral, que van tenir una certa difusió, són degudes a Cumming, el qual va descriure les úlceres, els "crome holes", o "forats pel crom", als dits i mans de persones que treballaven amb bicromat, a Glasgow l'any 1827. El treball fou publicat al *Edinburgh Med. and Surg. Journal* (5). S'hi descriu l'aparició de pàpules, que es transformen en pústules i després apareixen les úlceres.

En el camp experimental és important el treball de C.G. Gmelin, en gossos, que fou recollit i citat pels autors més importants de l'època (Orfila, Christison) i recollit en diccionaris posteriors. Gmelin era professor a Tübingen. L'any 1825 publicà el seu treball, que fou analitzat el 1828 en una revista francesa (6). Gmelin injectava cromat de potassa a la jugular. Va observar que mentre la dosi d'un gra (equivalent a 0.05 grams) no tenia efecte, la de 4 grans (o siguin 0.2 grams) provocava inicialment vòmits i després la mort al cap de sis dies. També estudià l'administració per via subcutània i féu experiments en altres animals (conills).

Christison, escocès, fou l'autor més important en llengua anglesa, en matèries de toxicologia, del seu temps. La seva obra pot ser comparable a la d'Orfila. En el seu text dedica un cert espai al crom (7). Diu que se'l utilitza com a colorant: "as it is now extensively used in the art of dyeing".

Tot i que la patologia humana era excepcional Christison n'esmenta algun episodi. Així un cas de Schlinder i Greifenberg, que acabà amb la mort del pacient. Un altre cas

del Dr. Wilson, de Leeds, publicat a la London Med. Gaz., d'un home que va fer una mort de repent mentre dormia (8). També el Dr. Duncan, de Glasgow, va informar personalment a Christison de l'existència de dolor a les mans i braços, en persones que tocaven cromats (9)

## II. LES APORTACIONS DE MEITAT DE SEGLE

\*\* EL METALL. Cap a meitat del segle XIX hi ha un cert progrés en el tema. D'una banda el metall és aïllat, per primera vegada, per Robert Wilhelm Bunsen l'any 1854. Bunsen fou un altre dels grans químics del seu temps: la introducció del bec que duu el seu nom és suficient per a donar-li un lloc important a la història de la química. Per aquest temps el metall es va aïllar, però era difícil obtenir-lo pur. Això no seria factible pràcticament fins el 1900, pel mètode d'aluminotèrmia de Goldschmidt (10).

Pels mateixos anys, de meitat de segle, s'intentà el seu ús en el tractament de les pells. Sembla que el primer que estudià, amb resultats positius, els efectes del crom sobre les pells fou Friedrich L. Knaap, químic alemany que l'any 1858 efectuà uns primers experiments, sense arribar a cap conclusió definitiva. De fet Knaap fou l'introduïdor de les tècniques de curtint mineral i va obtenir una patent per a utilitzar sals bàsiques de crom, ferro, manganès i altres. Les combinava amb àcids grassos. Li interessava principalment el curtint amb ferro, tot i que se li deu plenament el descobriment de les propietats del crom en aquest camp (11).

\*\* LA CLINICA. En el camp de la patologia es van coneixent alguns fets més. Solen ser referències aïllades, esparses, que tarden a ser recollides de manera més sistemàtica. Es troben en algun text extens, i fins i tot en els Diccionaris mèdics, alguns en molts volums, que aleshores es publicaven, per exemple els dirigits per Dechambre, Jaccoud o Fabre (12). Dins de l'obra extensa de Maschka (13) es fa referència a treballs de Bishop, l'any 1850 (14) i de West, de 1851 (15). També coneixem un treball de Pelikan, del 1858, el qual explica com l'acció del bicromat de potassa és semblant a la de l'arsènic, o el sublimat, com a irritant intestinal molt intens. Es provoquen vòmits i després lesions renals, amb hematúria i albuminúria, i finalment la mort. S'estudien amb un cert detall les dosis (16).

Des del punt de vista de la patologia del treball també hi ha algunes observacions en aquest període de la meitat del segle XIX. Han estat ben recollides per Delpech, i després per Alice Hamilton (17). Així sabem que l'any 1851 els francesos Bécourt i Chevallier van descriure les mateixes lesions a les mans que ja havia observat Cumming, probablement sense conèixer el treball d'aquest. Les observacions es feren en treballadors que tocaven sals de crom, a Paris. Daten de l'any 1851, tot i que es van publicar bastant més tard, el 1863 (18).

Ells mateixos van escriure a metges d'altres països i van tenir resposta d'Isaac Tyson, de Baltimore, el qual els deia, l'any 1852, que els treballadors de Maryland es protegien posant-se esponges humides davant del nas i de la boca (19).

També Ducatel, de la universitat de Maryland, va afegir més detalls en la descripció de les úlceres per crom i va recordar que Baer, de Baltimore, havia vist vint casos de lesions causades per vapors de crom (20). Més tard Delpech va assenyalar que no només el bicromat, sino també els cromats, podien fer úlceres fins i tot a les conjuntives. També havia notat, tot i que com a signe poc freqüent, la irritació bronquial (21).

**\*\* TREBALLS EXPERIMENTALS.** Un altre vessant ja relativament estudiat en aquesta patologia és la de tipus experimental, que inicià Gmelin. A la segona meitat del segle XIX les aportacions de treballs sobre la patologia per crom en animals ja tenen una certa importància. Així cal recordar els estudis d'E. Gergens, del 1876, matant conills amb sals de crom administrades per via subcutània (22). També els de Weigert l'any següent, 1877, i el discurs inaugural a Breslau d'Eugen Kabierske "Die Chromiere", l'any 1880, monografia de 46 pàgines. Ja s'esmenten les lesions patològiques dels túbuls renals, obtingudes experimentalment en animals que han sobreviscut més de dotze hores a una intoxicació per cromat de potassa. També es descriu la transformació de l'epiteli en una massa granulosa (23).

Igualment Posner, el 1880, insisteix en els experiments anteriors de Gergens, injectant les sals per via subcutània. Apareixen alteracions generals de manera bastant ràpida, sobre tot amb dificultat respiratòria i agitació motora, i

tots els animals moren abans de les 24 hores. Quan la dosi és baixa les lesions del ronyó només s'observen en l'examen microscòpic, tot i que a l'autòpsia macroscòpica la víscera tingui un aspecte normal (24).

**\*\* CAP A UN INCREMENT DE LA PATOLOGIA.** Per aquests anys la patologia humana, per fora del camp laboral, és rara, però es recullen alguns casos de tipus accidental o suïcida. Així Linstow, de Ratzenburg, l'any 1874, explica dos casos d'intoxicació mortal en nens que havien menjat cromat de plom (groc de plom). Els nens tenien menys de quatre anys. Les descripcions de la clínica i de les autòpsies recollides per Schuchardt són prou llargues (25).

També es recull a l'obra de Mashka el cas de suïcidi d'una dona de 25 anys per ingestió de cromat de potassa. Fou trobada al carrer amb una simptomatologia irritativa gastrointestinal, amb vòmits molt intensos, dolor abdominal i mort al cap de sis hores del seu ingrés hospitalari. Explica l'autòpsia i la comprovació analítica ulterior (26). En el mateix text es recullen de manera menys detallada altres contribucions d'aquest període, però que ens donen una idea bastant clara de com les intoxicacions per sals de crom, tot i que no eren freqüents, tenien una certa importància en el camp de la toxicologia de l'època.

Així tenim el treball de Wilson i Ogston, de 1861 (27); la monografia de Jaillard: "De la toxicité du Bichromate de potasse", de 22 pàgines, publicada a Strasbourg l'any 1871 (28); els treballs de Lewis, del 1875; de Walker i A. Dubar, el 1879; de Groth el mateix any; de Warwick i de Kieser, tots dos del 1880, i encara els de Bruck, de Leopold i de Johnson, els tres del 1877 (29).

**\*\* LA CLINICA LABORAL.** Les aportacions en aquest camp ja comencen a ser nombroses. Ollivier i Bergeron recullen l'estat de la qüestió en la seva revisió en el Diccionari de Jaccoud (30). Remarquem com les lesions en els treballadors poden iniciar-se aviat i evolucionar depressa. Adhuc a vegades pocs dies després de començar a treballar alguns obrers noten molèsties fortes a la pell, el nas, els peus i, si hi ha alguna excoriació, es formen úlceres que són progressives.

En conjunt els compostos de crom, --àcid cròmic, cromats i bicromats-- van tenir un cert interès en la terapèutica del segle XIX, de la qual aquí només n'hem fet una visió ràpida i esquemàtica, principalment com a càustic i en el tractament de la patologia venèria.

### III. CAP A LA FI DEL SEGLE

En els textos de cap a la fi de segle el paper tòxic del crom ja està més consolidat. En el d'Ogier, del 1899, es diu encara que l'emmetzinament pels compostos de crom és mal conegut. Però s'esmenten les ulceracions perforants i la necrosi del cartílag del tabic nasal (45). També, citant a Jaillard, diu que el crom s'elimina parcialment per l'orina en forma de sal cròmica. Kieser diu que també s'elimina per via intestinal, fins i tot en el casos en que la via d'entrada 'es per injecció subcutània (46).

En el llibre de Boehm, Naunyn i Boeck -- que forma part d'una gran enciclopèdia de medicina-- es recorda que el professor Parochow va morir per haver pres una cullerada de cromat potàssic. S'esmenta també com els obrers que s'intoxiquen per l'exposició continuada a la pols de crom es queixen, al començament, de mal a la boca (47).

\*\* Des del punt de vista de la seva utilització en el curtit de la pell cal recordar que fins l'any 1884, gairebé trenta anys després de l'aportació de Knaap, Schulz no va descobrir i patentar un procediment amb dos banys, el primer amb cromat sòdic i el segon de neutralització. El 1893 Martin Dennis, en la via de Knaap, desenvolupà un sol mètode basat en un únic bany d'una sal de crom. El 1878 Christian Heinzerling va obtenir una patent que constituïa de fet el primer mètode de curtit mineral aplicat industrialment. Utilitzava alúmina blanca i bicromat potàssic, junt amb matèries albuminoides com la sang (48).

Poc després l'Eglington Chem. Co., de Glasgow, comprà la patent, encara que s'utilitzà inicialment amb poc èxit. També aleshores J.J. Hummel, de Yorkshire, treballà en la possibilitat de fixar les sals de crom a les fibres, per a tenyir-les. No s'aplicà, però de fet s'havia avançat una mica respecte a la tècnica de Schulz, que tenia la patent des del gener de 1884 (49).

Per aquells anys hi ha una certa empenya en aquest camp, des de la visió de l'aplicació a la indústria. El "Vici Kid" de R. Foerderer, és importat a Anglaterra el 1890. El 1893 hi ha la patent de Martin Dennis, amb clorur bàsic de crom, introduint el Tanolin. De fet s'introdueix a Europa el curtint de les pells, mitjançant les sals de crom, i de manera més marcada a la indústria del cuir anglesa, sobre tot a Leeds i a les fàbriques de Bermondsey, a Londres. També fou important la influència del viatge de Procter als Estats Units l'any 1895 (50). \*\* Entre altres treballs d'aquest període cal esmentar encara el de Wutzdorff, de 1897, el qual recorda, des del punt de vista de la patologia industrial, les lesions descrites en els treballadors de les fàbriques de cromats de Grieshein, a Alemanya, l'any 1889. Igualment per la mateixa dècada de fi de segle, el 1894 es va comprovar, durant unes maniobres militars a Anhalt, que fins a 84 homes foren eximits de la prestació militar degut a les seves úlceres de la pell (51).

També Leymann, examinant un total de 722 treballadors, en contacte amb cromats, va trobar úlceres i perforacions del tabic nasal en 253 persones (35 % dels casos); patologia respiratòria en el 8.8 % i alteracions de l'aparell digestiu en el 12.3 %. Leymann també descriu un cas de nefritis en un home que inhalava gran quantitat de pols de cromats (52).

Important, encara que passà gairebé inadvertida en el seu temps, és la comunicació de D.A. Newmann, que l'any 1890 ja descrigué la presència d'adenocarcinomes del nas en un treballador escocès amb vint anys de treball amb cromats (53).

A partir del canvi de segle els treballs ja foren més nombrosos. Hamilton, i també Hunter (54) n'han fet una breu revisió. En els grans trets cal recordar els treballs de tipus epidemiològic de Legge, des del 1902 i durant més de vint anys, a Anglaterra; i els de Lehmann i Foster a Alemanya, ja des del 1911.

Un altre punt d'increment de coneixements, és la valoració progressiva del crom com a agent cancerígen. El 1912 Pfeil recull dos casos més de càncer de pulmó. Després són importants les revisions, en aquest punt i en medi laboral, de Gross i cols, els anys 1939 i 1943. També cal recordar l'estudi de Mahle i Gregorius, del 1948, demostrant el gran

increment del risc de càncer de pulmó en les persones que treballaven amb cromats (55). Actualment el crom és considerat com un agent clar de patologia professional, sobre tot com a causant de dermatitis i de tumoracions malignes de l'aparell respiratori. També es valora la seva presència com a agent contaminant del medi, que tendeix a acumular-se. Ara se'l considera com un dels agents contaminants del medi més importants. En aquest sentit és un tòxic que torna a posar-se "de moda", però això no ens ha de fer oblidar que ja fa molt més de cent anys que es coneix, i està ben descrita, una patologia abundant i prou trascendent.

#### NOTES

(1).. Corbella, J.: "Notes històriques sobre el coneixement del saturnisme a Catalunya". Act. III Congr. Hist. Med. Catalana, Lleida, 1981, I, 83-94.

.. Luna, M.; Corbella, J.: "Evolució dels coneixements sobre metalls en Toxicologia". Gimbernat, 1988, 9, 205-223.

.. v.t. Mitjavila, V.: "Notícia de los daños que causan al cuerpo humano las preparaciones de plomo, ya administradas como medicina, ya mezcladas fraudulentamente en los alimentos de primera necesidad". Barcelona (Imp. M. Texero) 1791. Reeditat per la Universitat de Barcelona, 1983, amb estudi previ de J. Corbella i J.M. Calbet-Camarasa.

(2) Abbot, D. (edit): "The biographical dictionary of scientists. Chemists" London (Blond Educ.) 1983, p. 143.

(3) "Concise Dictionary of Scientific Biography". N.York (C. Scribner's Sons) 1981, p. 704.

(4) Daintith, J.; Mitchell, S.; Tootill, E.: "Chambers Biographical Encyclopaedia of Scientists". Edinburgh (W & R Chambers) 1983, p. 725.

(5) Hamilton, A.: "Industrial poisons in the United States" New York (The Macmillan Co) 1925, pp. 319 i 322. v. Edinburgh Med. and Surg. J. 1827, 26, 134. cit. per Hamilton.

v.t. Hunter, D.: "The diseases of occupations" London (Hodder and Stoughton) 1975, 5a. ed. pp. 419-425. Hi ha també una ed. esp. Barcelona (JIMS) 1985, p. 329.

- (6) Gmelin, Ch.G.: "Versuche über die Wirkgn. des Baryts, Strontians, Chroms, etc. auf d. thierisch. Organismus. Tubinge, 1825. Analizada en Arch. Gén. Méd. 1828, la serie. t. 18, p. 268. Citat per Ollivier, A; Bergeron, G: a l'article "Chrome", in Jaccoud (Dir): "Nouveau Dictionnaire de Médecine et de Chirurgie pratiques" Paris (Baillièrre) 1867, t. 7, pp. 573-580.
- (7) Christison, R.: "A Treatise of poisons in relation to medical jurisprudence, physiology and the practice of physic" Edinburgh (Adam & Charles Black) 1845 (4rd. ed.) pp. 496-497.
- (8) Publicat a London Med. Gaz. 1844, v. 33, p. 734. Cit. per Schuchardt (v. nota 12) II, 130-137.
- (9) Una revisió extensa d'aquests casos es troba també a Delpech, A: "Chromates" in Dechambre, A (dir): "Dictionnaire Encyclopédique des Sciences Médicales" Paris (G. Masson - P. Asselin) 1876, t. 17, pp. 103-128.
- (10) Chambers, loc. cit. p. 75. v.t. Costa i Roca, J.: "crom" in G.E.C. Barcelona, 1973. v. 5, p. 764.
- (11) Lamb, M.C.: "La fabrication du cuir au chrome" Paris (Gauthier-Villars, imp.-edit.) 1926, p. 1.
- (12) Sobre aquests diccionaris v. notes 9 (Dechambre) i 6 (Jaccoud). v.t. Fabre (Dir): "Diccionario de los diccionarios de medicina, franceses y extranjeros". ed. esp. Madrid 1859, t. III, pp. 53-55.
- (13) Schuchardt ,B.: "Avvelenamento con acido cromico e cromati alcalini" in Maschka, G (dir): "Trattato di Medicina Legale", edic. italiana, Napoli, 1878, t. II, 130-137.
- (14) publicat al Guy's Hosp. Rep. 1850, p. 214.
- (15) pub. al Provinc. Med. J. del 24-12-1851, p. 700
- (16) "Beitrage zur gerichtlich. Medizin, Toxikologie u. Pharmakodynamik". Wurzburg, 1858
- (17) Hamilton, loc. cit. p. 320.

(18) Bécourt et Chevallier: "Mémoires sur les accidents qui atteignent les ouvriers qui travaillent le bichromate de potasse" Ann. Hyg. Pub. 1863 (juillet), t. 20, p. 83.

(19) Hamilton, loc. cit. p. 320.

(20) Els treballs es publicaren traduïts a França. Per això hi ha el títol en francès. Delpech, a Dechambre, loc. cit. t. 17, p. 127, esmenta dos treballs:

Ducatel: "Du chrôme considéré comme poison", publicat al Baltimore Med. and Surg. J. and Rev. i després als Arch. Gen. Med. 1834, 2a sèrie, 6, p. 120.

Ducatel: "Sur l'action toxique du chromate de potasse", traduit per Trevel de Caën, publicat al J. de Chimie Médicale, la sèrie, t. 20, p. 438.

(21) Delpech, A.; Hillairet, J.B.: "Mémoire sur les accidents auxquels sont soumis les ouvriers employés à la fabrication de chromates". Ann. Hyg. Pub. 1868, 2ème série, t. 31.

v.t. Delpech, A. in Dechambre, loc. cit. t. 17, pp. 127-128, on hi ha una bibliografia extensa.

(22) Schuchardt, B. in Maschka, loc. cit. II, 131. Publicat a Archiv. f. experimentelle Pathol. u. Pharmakol. 1876, 6, 148.

(23) Schuchardt loc. cit. II, p. 132.

(24) Ibid. p. 132

(25) Ibid. pp. 133-134.

(26) Ibid. p. 136. Aquí la observació és del propi Maschka, que era professor a Praga. Pub. a Prager Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilk. 1877, 131, (34,4) p. 37.

(27) pub. a Brit. Med. Rev. de 28-10-1861.

(28) S'esmenta també un treball a Gaz. med. Strasbourg, 1861, 4. cit. per Schuchardt, loc. cit. p. 137.

(29) tots ells esmentats per Schuchardt, loc. cit. p. 137.

(30) Ollivier, A.; Bergeron, G.: in "Chrome, Chromates" "Thérapeutique" in Jaccoud (dir) "Nouveau Dictionnaire de

- Médecine et de Chirurgie pratiques". Paris (J.B. Baillière), 1867, t. VII, 573-580.
- (31) Taylor, A.S.: "The principles and practice of Medical Jurisprudence" London (J & A. Churchill) 1873, 2a. ed. pp. 322-323.
- (32) Ibid. p. 323.
- (33) Taylor, loc. cit. v.t. Schuchardt, loc. cit.
- (34) Taylor, loc. cit. p. 322.
- (35) Devergie, A.: "Médecine Légale théorique et pratique" Paris (G. Baillière édit) 1852, 3ème éd. t. III, p. 642
- (36) Dragendorff: "Manuel de Toxicologie" trad. francesa d'E. Ritter. Paris (F. Savy) 1873. 187-191
- (37) Schuchardt, B. in Maschka, loc. cit.
- (38) Ollivier i Bergeron, loc. cit.
- (39) Magitot, E.: "Mémoire sur l'ostéo-periostite alvéolo-dentaire". Arch. Gen. Méd. 1867 (juin-juillet). Cit Ollivier et Bergeron' loc. cit. pp. 577 i 580.
- (40) Arrastia y Crespo, Juan: "Etude sur le pouvoir antisiphilitique du bichromate de potasse". Thèse de doctorat, Paris, 1856. Hi ha 43 observacions.
- (41) Bonnefoux, L. de: "Du bichromate de potasse comme antisiphilitique". Thèse de doctorat, Paris, 1866.
- (42) Puche: "Emploi du bichromate de potasse contre les plaques muqueuses et les végétations syphylitiques". Bull. thérap. 1850, t. 39, p. 179.
- (43) Peuch: "De l'usage externe du bichromate de potasse pour le traitement de quelques tumeurs osseuses du cheval". J. Chimie Méd. de Pharmacie, de Toxicologie, 1866, 5ème série, t. II, p. 88.
- (44) Fabre, loc. cit. p. 54.

(45) Ogier, J.: "Traité de Chimie Toxicologique" Paris (O. Doin) 1899, pp. 423-426.

(46) Ogier, p. 424.

(47) Boehm, R.; Naunyn, B.; Boeck, H.: "Intoxicaciones" in Ziemssen, H. (dir): "Tratado enciclopédico de Patología Médica y terapéutica". Madrid (Suc. Rivadeneyra) 1896, t. 16, pp. 197-198.

(48) Costa i Roca, J. loc. cit (cv. nota 7) p. 764. v.t. Lamb. p.1.

(49) Lamb, loc. cit. pp. 1-4.

(50) Ibid. p 3.

(51) v. Hamilton, loc. cit. pp. 320 i 322. v.t. Hunter, loc. cit. p 329.

(52) Hamilton, p. 322.

(53) publ. a Glasgow Med. J. 1890, 33, p. 469. cit. per Hunter, p. 332.

(54) Hunter, loc. cit. pp. 330-332.

(55) Hunter, loc. cit. p. 331.