

ALTERACIONES ÓSEAS POR LA EXPOSICIÓN LABORAL A CADMIO(*)

J. M^a Cisnal Gredilla* / S. Oliete Sempere** / A. Harto Castaño* / C. Ugarte Oterino*

* Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. Madrid. I.N.S.I.I.T.

** Servicio de Radiología. Rúber Hospital Internacional

INTRODUCCIÓN

Es el daño renal el más importante e invalidante de todos los achacados a la intoxicación crónica por cadmio, por eso, es esta lesión la más estudiada y la que mayor número de páginas ocupa en la bibliografía, pero son las alteraciones óseas las que van a ocupar la atención de esta comunicación.

La osteoporosis es la lesión atribuida a dicha intoxicación, estimándose que el cadmio inhibe la hidroxilación de los metabolitos de la vitamina D tras exposiciones prolongadas (1, 2, 3), al tiempo que afecta el metabolismo del calcio, acelerando la aparición de osteoporosis antes de presentarse el daño renal (4, 5), datos comprobados experimentalmente en animales.

La osteoporosis fue el primer efecto importante descrito en trabajadores expuestos al cadmio en 1942 (6), incluso antes de descubrirse la proteinuria en 1955 (7), habiéndose publicado 55 casos con alteraciones óseas sin afección renal en Francia, Inglaterra, Polonia y Rusia en 1985 (2).

En Japón se describe la enfermedad conocida con el nombre de Itai-Itai que es un síndrome combinado de daño severo renal tubular y osteoporosis, cursando con dolores de espalda y miembros inferiores, que cuando progresa, pequeños traumatismos dan lugar a fracturas en diferentes partes del esqueleto (8, 9), pero este síndrome, se describe en una población con alta exposición a cadmio por los alimentos y el agua, y probablemente en la que existía un déficit nutricional de calcio y proteínas (10, 11, 12), lo que puede explicar la diferente patología encontrada por nosotros, ya que el grupo estudiado no presenta ningún déficit nutricional aparente y su exposición es laboral, teniendo como principal vía de absorción la respiratoria.

Por último debemos recordar que la aparición de la lesión ósea según diferentes autores, está en íntima relación con la disfunción renal (13, 14, 15, 16, 17), pero sospechamos que esta alteración ósea, siempre de carácter benigno, puede preceder a la lesión renal y servirnos de índice de exposición y diagnóstico precoz, como exponemos a continuación.

METODOLOGÍA

Inicialmente se estudian 42 trabajadores expuestos a cadmio, pertenecientes a 4 empresas diferentes y con tareas dedicadas a la fundición de metales preciosos, baños cadmiados, fabricación de baterías de níquel-cadmio y barras de soldadura.

A todos se les realiza la misma Historia clínica-laboral en la que se recogen con especial incapié: Edad, sexo, antigüedad en el puesto de trabajo, antecedentes familiares y personales, sintomatología, pruebas de función renal, estudio radiológico óseo y como parámetros de exposición, cadmio en sangre y orina.

El estudio se comienza en 1986 con el único fin de vigilar la salud, tras tener conocimiento de exposiciones altas y prolongadas por parte de los trabajadores y haberse establecido nuevas medidas higiénicas y de seguridad en años anteriores.

Como se desprende del análisis de la Figura 1, los parámetros de exposición (Cd en sangre y Cd en orina) demuestran la existencia de riesgo para la salud, al superar en alguna ocasión desde 1986 hasta 1990 los BEI's establecidos por la A.G.G.I.H. de 10 µg/g creatinina en orina y 10 µg/l en sangre y constantemente los propuestos en la actualidad de 5 µg/g crt. y 5 µg/l, al tiempo que evidencian la posibilidad de haber estado en condiciones de exposición más altas hasta ese momento, disminuyendo la absorción como resultado de las medidas tomadas y resaltando el aumento de la eliminación como índice de exposición antigua.

Todos los trabajadores estudiados eran hombres con edades comprendidas entre 25 y 59 años con una media de 45,37 años y una antigüedad en el puesto de trabajo entre 2 y 28 años con una media de 15,68 años, quedando distribuidos en grupos por edad y antigüedad según las Figuras 2 y 3.

(*) El presente artículo ha sido distinguido con el premio de la Asociación Española de Especialistas en Medicina del Trabajo (1994).

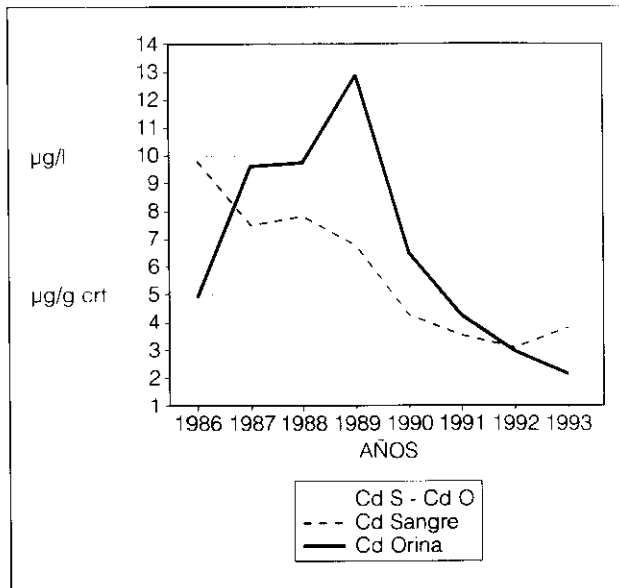


Figura 1.- Niveles de Cadmio. Evolución.

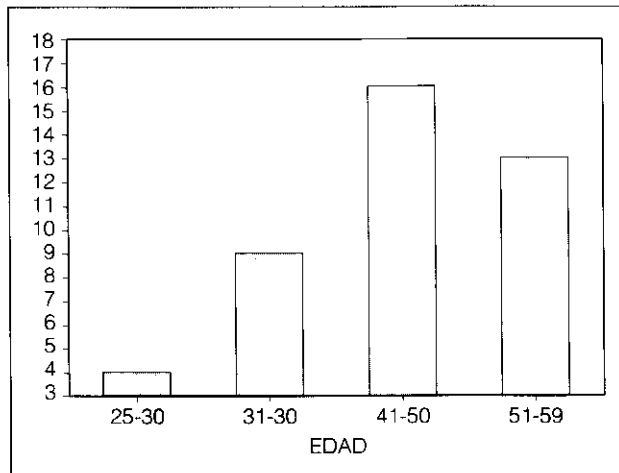


Figura 2.- Distribución por edades.

Los antecedentes familiares y personas registrados no tenían ningún interés. Por contra resultó ser más interesante la cantidad de trabajadores fumadores, ya que 22 de ellos tenían dicho hábito, es decir, una proporción del 52,6%, dato importante por la cantidad de cadmio que puede ser absorbido al fumar un cigarrillo, aproximadamente 0,1 a 0,2 µg, por contener cada cigarrillo alrededor de 1 a 2 µg de cadmio (18).

De la sintomatología referida cabe destacar en la Tabla 1 la aparición del diente amarillo del cadmio en 9 trabajadores que corresponde a un 21,7%, hiposmia en el 14,28%, molestias localizadas en las partes proximales de las extremidades inferiores 23,8%, e hipertensión el 16,6%, sintomatología que podría estar en relación con la exposición crónica al cadmio, mientras que, tanto las

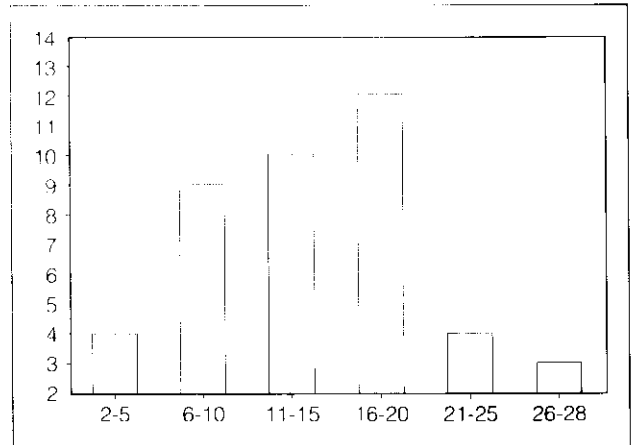


Figura 3.- Distribución por antigüedad.

lumbalgias encontradas en mayor proporción (45,23%), como el resto de la sintomatología no pueden ser relacionadas claramente con la exposición crónica al cadmio, por intervenir sobre ellas multitud de factores que pueden desencadenar.

El riñón como órgano diana de la exposición crónica al cadmio es vigilado de forma especial, estudiando la función renal a través de parámetros bioquímicos como proteinurias de alto y bajo peso molecular y enzimas, siendo en nuestro caso escogidas la albúmina, β2 microglobulina, N-acetil-D-glucosamina y la enzima convertidora de la angiotensina, permaneciendo todas dentro de los límites de la normalidad, como se describe en la Tabla 2 por lo que podemos decir que la función renal de los trabajadores por nosotros estudiados, estaba conservada, no existiendo signos claros de disfunción renal.

Inicialmente el estudio radiográfico constó de una serie ósea de parrilla costal, omoplatos, pelvis y cuellos

TABLA 1
SINTOMATOLOGÍA REFERIDA

Sintomatología	Trabajadores	%
Diente amarillo	9	21,42
Astenia	8	19,04
Tos	8	19,04
Dolores Costales	1	2,38
Dolores MMII	10	23,80
Dolores en reposo	5	11,90
Lumbalgias	19	45,23
Hiposmia	6	14,28
Náuseas	3	7,14
Vómitos	2	4,76
Sequedad de boca	8	19,04
Hipertensión	7	16,66

TABLA 2
PARÁMETROS BIOQUÍMICOS

	Valores Medios	Valores Normales
Albúmina	< 30	< 30 mg/dl.
$\beta 2$ microglobulina	179 \pm 70	< 200 μ g/g Crt
N.A.G.	2,1 \pm 1,1	< 2,9 U/g Crt
A.C.E.	27,7 \pm 10,5	< 41 U/g Crt

de fémur, no obteniendo ningún dato significativo excepto en las radiografías de cuellos femorales, donde se encontraron imágenes (Figuras 4 y 5) que simulan quistes confluentes, de bordes irregulares escleróticos, con aparente trabeculación interna, tamaño variable desde 0,5 cm hasta el máximo encontrado de 3 cm de diámetro aproximadamente, de diferente forma y tamaño y que no causan sintomatología alguna.

La lesión apareció en 10 casos, correspondiendo una prevalencia del 23,80%, mientras que no se identificó en 17 (40,23%) y existían dudas en 16 (38,09%), lo que nos hizo pensar que la frecuencia encontrada era excesivamente alta, por lo que realizamos la misma prueba a un grupo control de 30 trabajadores que utilizaban en su tarea diferentes metales, pero no el cadmio, no obteniendo ningún resultado positivo.

Al no conseguir tener un diagnóstico de certeza radiográficamente y considerar la prevalencia de la lesión excesivamente alta, decidimos continuar el estudio, para lo cual realizamos TAC, Resonancia Magnética y Densitometría a 5 trabajadores de los que en tres se apreciaba la alteración descrita. Uno de ellos presentaba alta antigüedad pero nunca había tenido los parámetros de exposición elevados siendo siempre comparables a los de la población general, los otros dos, habían superado en algunas ocasiones los BEI's establecidos, el 4º y el 5º no presentaban ninguna lesión clara y los índices de exposición en el 4º habían superado los 10 μ g/l de cad-

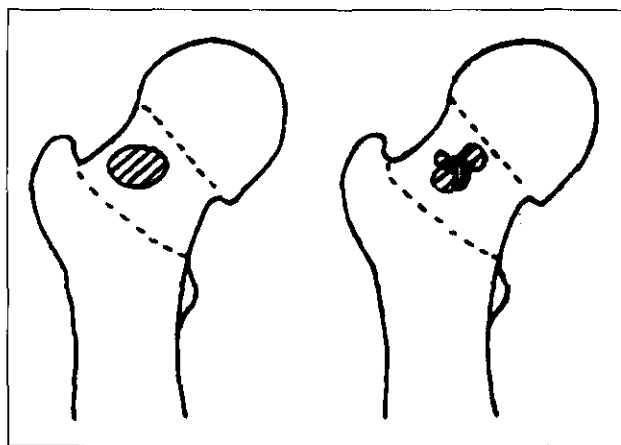


Figura 4.— Las imágenes simulan quistes confluentes, de bordes irregulares escleróticos.



Figura 5.— Radiografía, con imagen típica.

mio en sangre y los 10 μ g/g Crt en orina, mientras que en el 5º nunca los había alcanzado, pero sí habían permanecido varios años por encima de los 5 μ g/l de cadmio en sangre y 5 μ g/g Crt en orina.

Los resultados obtenidos en las diferentes pruebas fueron los siguientes:

T.A.C.

Se realiza TAC de ambas caderas, con cortes de 5 mm de intervalo y espesor, apreciándose lesiones osteolíticas en tres de los cinco estudios realizados, uno bilateral y los otros dos unilaterales, derecho e izquierdo, con diámetro que varía desde 3 mm a 2 cm, con bordes bien definidos y esclerosos, que debido a su morfología y situación en cabezas femorales, pensamos que corresponden a una variante anatómica, probablemente secundarias a herniaciones capsulares, con relleno posterior por grasa medular (Fig. 6). El cuarto trabajador presentaba una lesión de densidad calcio, bien delimitada de aproximadamente 2.5 cm de diámetro máximo, con calcificaciones en su interior sugestivas de matriz condroi-

de, compatibles con tumoración benigna osea encondromatosa (Fig. 7) y en el quinto trabajador no se encontraron hallazgos patológicos significativos.

Resonancia Magnética

Se efectuaron cortes coronales mediante técnica de Spin-Eco con secuencias potenciadas en T1. Posteriormente se realizaron cortes axiales mediante técnica de Spin-Eco Doble Eco con secuencias potenciadas en Densidad Protónica y T2. En los tres primeros, las lesiones encontradas fueron similares y con las mismas localizaciones que en el TAC, confirmándose que se trataba de lesiones quísticas con bordes escleróticos provoca-

das por herniaciones capsulares (Fig. 8) con señal hipointensa en T1 y muy hiperintensa y homogénea en T2. El cuarto trabajador, igualmente presentaba una lesión en región introcantérea derecha de aproximadamente 2 cm de diámetro máximo, de borde lobulado y bien definido cuya señal es hipointensa respecto a la grasa en las secuencias potenciadas en T1 y Densidad Protónica y muy hiperintensa aunque heterogénea en T2, presentando en su interior pequeñas zonas de ausencia de señal en todas las secuencias que sugirieron calcificaciones intralesionales, que al correlacionarlo con la radiografía simple y el TAC fue sugestivo de encondroma (Fig. 9). En el quinto trabajador la Resonancia Magnética de caderas resultó como en el TAC dentro de los límites normales.



Figura 6.- Lesión osteolítica en cuello femoral izquierdo.



Figura 8.- Lesión osteolítica sin agresividad.

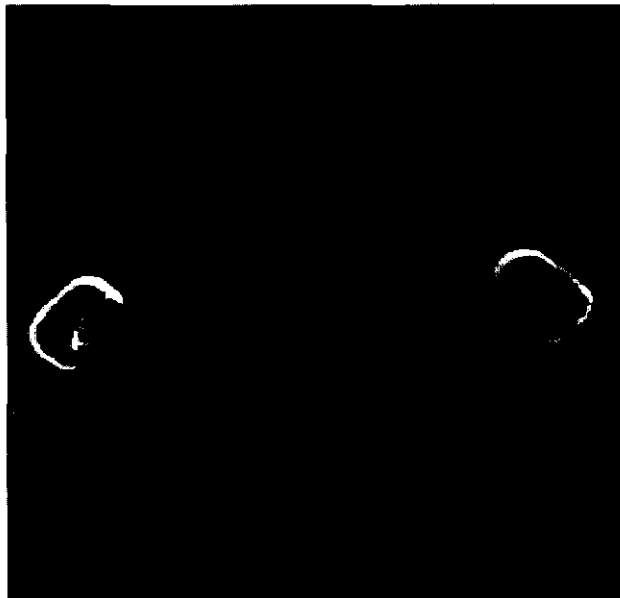


Figura 7.- Encondroma en fémur derecho.



Figura 9.- Encondroma introcantéreo derecho.

TABLA 3
 PATOLOGÍAS ENCONTRADAS

	TAC		RM		DENSITOMETRÍA (Osteoporosis)	
	Quiste Óseo	Encondroma	Quiste Óseo	Encondroma	Lumbar	Caderas
1º Trabajador	*		*			*
2º Trabajador	*		*			*
3º Trabajador	*		*			*
4º Trabajador		*		*	*	*
5º Trabajador					*	*

Densitometría

En primer término se realizó Densitometría de columna lumbar en proyección anteroposterior, encontrándose que el 4º y 5º trabajador presentaban osteoporosis con un grado medio de mineralización respecto al grupo de varones control de su misma edad, de 1,6 desviaciones standar por debajo de su nivel. En el estudio de caderas, excepto en el tercer trabajador (que fue el único que no presentó osteoporosis ni en columna lumbar ni en caderas y que era, igualmente el único que tenía los parámetros de exposición comparables a los de la población no expuesta, es decir, nunca se habían detectado cifras superiores a 1 µg/L de cadmio en sangre, ni de 2 µg/g Crt de cadmio en orina), se consiguió demostrar la existencia de osteoporosis bilateral con una media de 1,5 y 1,425 desviaciones standar por debajo de su nivel en la cadera derecha e izquierda respectivamente.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos con las pruebas realizadas (Tabla 3), demuestran la existencia de tres lesiones osteolíticas con características de benignidad y consideradas variantes de la normalidad aunque con una incidencia superior a la normal, un encondroma, que aparentemente no tiene relación alguna con el riesgo estudiado y 4 osteoporosis cuya etiología podría, aparentemente ser laboral, debido a una exposición prolongada a lo largo de los años al cadmio, ya que no hemos encontrado ninguna causa genética, endocrina, carencial, hemopática, neoplásica, yatrógena o cualquier otra que justifique la aparición de dicha patología.

De los procedimientos técnicos existentes, como la osteocalcina, parathormona, hidroxiprolinuria, 1 alfa hidroxivitamina D, fosfatasa alcalina, etc. (15, 16, 19, 20), consideramos la densitometría ósea la técnica más fiable y menos cruenta para el diagnóstico de la osteoporosis, ya que además de su gran información, nos permite en estudios posteriores conocer el grado evolutivo con un margen de error del 1 al 1,5%, siendo además, mínima la radiación que recibe el paciente, con una dosis equiva-

lente a la que recibiría en una radiografía dental con haz monocromático.

La importancia de los hallazgos referidos, no radica en la demostración de la causa efecto, cadmio-osteoporosis, sino en el hecho de poder pensar que la osteoporosis, patología producida por la exposición crónica al cadmio, como demuestra la bibliografía revisada, es anterior a la nefropatía causada por este metal (puesto que no hemos encontrado ningún signo claro de daño renal), que puede ser tratada médicamente, siendo por tanto una lesión reversible y al tiempo poder ser previsible por medio de estudios densitométricos periódicos, previniendo la posterior lesión renal, siempre que consigamos localizar el grado de pérdida de masa ósea que pueda predecir la posible alteración de los parámetros clínicos y bioquímicos de la nefropatía debida a la exposición crónica al cadmio, pudiendo convertirse de esta manera en un índice biológico, que manejado adecuadamente, junto con los actuales, podrían acercarnos más a la prevención de la lesión invalidante e incluso mortal de la intoxicación crónica por cadmio.

Agradecimiento

A. D. Javier Gálvez Cervantes, D. Luis Lagoma Loren y D. Luis Asensio Cristóbal (Técnicos del C.N.N.T. Madrid), por la colaboración prestada en la realización de este trabajo y el constante ánimo y estímulo demostrado en los malos momentos, ya que sin ellos no hubiera sido posible llevar a cabo este estudio, del cual son tan autores como los firmantes.

BIBLIOGRAFÍA

1. FELDMAN, S. L. and COUSINS, R. J. *Nutr. Rep. Int.*, 1973, 8, 251-259.
2. KJELLSTRÖM, T. In: *Cadmium and Health. A Toxicological and Epidemiological Appraisal*, Ch 10, Friberg, L., Elinder, C. G., Kellström, T., and Nordberg, G. F. (Eds.) CRC Press, boca Raton, Florida: 1985b.

3. TRABA VILLAMEYTIDE, M. L. *Estados patológicos relacionados con la Vitamina D. R. Española de Enf. Metabólicas Óseas*, 1993, 2 (1), 18-25.
4. LARSSON, S. E. and PISCATOR, M. *Isr. Med. J.*, 1971, 7, 495-498.
5. PISCATOR, M. and LARSON, S. E. *Retention and toxicity of cadmium in calcium deficient rats. Paper presenter at the 17th International Congress on Occupational Health, Buenos Aires, 17-23 September 1972.*
6. NICAUD, P., LAFITTE, A. and CROS, A. *Arch. Mal. Prof. Méd. Trav. Sécur. Soc.*, 1942, 4, 192-202.
7. FRIBERG, L. *Acta Med. Scand.*, 1950, 138, Suppl., 240, 1-124.
8. FRIBERG, L., PISCATOR, M., NORDBERG, G. F. and KJELLSTRÖN, T. *Cadmium in the Environment 2nd Edition, CRC Press, Cleveland, Ohio; 1974.*
9. TSUCHIYA, K., *KEIO J. Med.*, 1969, 18, 181-194.
10. GALVAO, L., GERMÁN COREY. *Cadmio. Serie Vigilancia 4. Organización Panamericana de la salud.* 1987.
11. KAJIKAWA, K., KITAGAWA, M., NAKANISHI, I., UESHIMA, H., KATSUDA, S. and KURODA, K. *J. Jusen Med. Soc.*, 1974, 83, 309-347.
12. TAKEUCHI, J. *Nihon Rinsho*, 1973, 31, 132-141.
13. KIDO, T., NOGAWA, K., YAMADA, Y., HONDA, R., TSURITANI, I., ISHIZAKI, M., YAMADA, H. *Osteopenia in inhabitants with renal dysfunction induced by exposure to environmental cadmium. Int-Arch-Occup-Environ-Health.* 1989, 61 (4), 271-6.
14. KIDO, T., NOGAWA, K., HONDA, R., TSURITANI, I., ISHIZAKI, M., YAMADA, Y., NAKAGAWA, H. *the association between renal dysfunction and osteopenia in environmental cadmium-exposed subjects., Environ-Res.* 1990, Feb, 51 (1), 71-82.
15. KIDO, T., HONDA, R., TSURITANI, I., ISHIZAKI, M., YAMADA, Y., NAKAGAWA, H., NOGAWA, K., DOHI, Y. *Serum levels of bone Glaprotein in inhabitants exposed to environmental cadmium., Arch-Environ-Health.* 1991, Jan-Feb, 46 (1), 43-9.
16. KIDO, T., HONDA, R., TSURITANI, I., ISHIZAKI, M., YAMADA, Y., NOGAWA, K., NAKAGAWA, H., DOHI, Y. *Assessment of cadmium-induced osteopenia by measurement of serum bone Gla protein, parathyroid hormone, and 1 alpha, 25-dihydroxivitamin D. J-Appl-Toxicol.* 1991, Jun. 11 (3), 161-6.
17. NODA, M., YASUDA, M., KITAGAWA, M. *Iron as a possible aggravating factor for osteopathy in itai-itai disease, disease associated with chronic cadmium intoxication. J-Bone-Miner-Res.* 1991, Mar 6 (3), 245-55.
18. GONZÁLEZ FERNÁNDEZ, E. *Toxicocinética y Evaluación de riesgos para la salud producidos por la exposición a cadmio. Medicina y Seguridad del Trabajo. Tomo XXXV. 140.* 1998, Abril-Junio. 3-17.
19. FOGELMAN, I., BOYLE, I. T. *The bone scan in clinical practice. Scott-Med-J.* 1980, Jan. 25 (1), 45-9.
20. LEÓN SANZ, M. y LARRODERA, L. *Marcadores bioquímicos en enfermedades óseas. R. Clínica Española*, 1993, 193 (9), 494-502.