



## “CROMO: LO BUENO Y LO MALO, LOS INICIOS DE UNA HISTORIA”

Coreño-Alonso, Alejandro<sup>1</sup> ([acato5@hotmail.com](mailto:acato5@hotmail.com)), Tomasini Campocoso, Araceli<sup>1</sup> ([atc@xanum.uam.mx](mailto:atc@xanum.uam.mx)), y Reyna López Georgina E.<sup>2\*</sup> ([reinalg@quijote.ugto.mx](mailto:reinalg@quijote.ugto.mx)).

1. UAM-Iztapalapa, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Departamento de Biotecnología, Ciencias y Tecnología Ambiental, Av. San Rafael Atlixco No. 186, Col. Vicentina, Iztapalapa, México, D.F. C.P. 09340. 2\*. Autor responsable. Universidad de Guanajuato, División de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Biología, Campus Guanajuato, Noria Alta s/n, Col. Noria Alta, C.P. 36050, Guanajuato, Gto. Tel. 01-473-7320006 Ext. 8177. Fax: Ext. 8153.

### RESUMEN

Debido al uso intensivo que ha tenido, el cromo se ha convertido en un contaminante. Son numerosos los reportes y revisiones en la bibliografía sobre el impacto que tiene en el medio ambiente y los mecanismos de interacción y daño en seres vivos. En este trabajo se presenta un resumen de las primeras evidencias y estudios sobre el impacto del cromo en la salud humana, su papel como micronutriente y su uso en la investigación biológica básica.

Palabras clave: Cromo, técnicas bioquímicas y salud humana

### ABSTRACT

Due to its intensive use, chromium has become a pollutant. There are numerous reports and reviews in the literature on the impact it has on the environment and the interaction mechanisms and damage to living beings. This paper summarizes the early evidence and studies on the impact of chromium in human health, its role as a micronutrient and its use in basic biological research.

Key words: Chromium, biochemistry techniques and human health

### INTRODUCCION

Este elemento fue descubierto en 1797 por el químico francés Louis Nicolas Vauquelin, que lo denominó cromo (del griego *chroma*, 'color') debido a los múltiples colores de sus



compuestos. Es un elemento común y ocupa el lugar 21 en abundancia entre los elementos de la corteza terrestre. Además, es un elemento químico ampliamente usado en actividades industriales como el curtido de pieles, cromado electrolítico, y la elaboración de pigmentos y colorantes, entre otros. Debido a este uso intensivo, el equilibrio del cromo en la naturaleza se ha roto por la alteración de su ciclo geoquímico, convirtiéndolo en un contaminante del ambiente. El cromo presenta varios estados de oxidación, siendo los más estables +6 y +3 (Las especies Cr(IV) y (V) son intermediarios en la óxido-reducción de las especies citadas, altamente inestables). El cromo hexavalente es un oxidante fuerte y es soluble en agua; es carcinogénico y mutagénico y sus iones cromato y dicromato pueden ser transportados al interior de las células inespecíficamente por los transportadores de fosfatos y sulfatos. El Cr(III) es insoluble y no puede ser transportado al interior de las células (Katz y Salem, 1994). Además, es conocido el efecto del Cr(VI) como un potente agente tóxico (DeFlora y col., 1990). Por otra parte, el cromo se ha usado en diversas técnicas bioquímicas para la caracterización de proteínas, carbohidratos y como marcador de distintos tipos celulares. El objetivo de este trabajo consistió en realizar una revisión del conocimiento y usos del cromo en sus inicios dentro de la ciencia y sobre los efectos tóxicos sobre el ser humano.

#### Características de los compuestos de Cr(III) y Cr(VI)

CARACTERÍSTICA	Cr(III)	Cr(VI)
Color	Verde	Naranja / Amarillo
Mutagénico y Carcinogénico	No	Si
Residuo peligroso	No	Si
Efecto en la salud	Micronutriente esencial/ tóxico en concentraciones elevadas	Tóxico por cualquier vía de ingestión
Presente en alimentos	Carnes rojas, pollo, lentejas, nueces, yema de huevo, etc.	No
Transformación natural	No	No

#### Estudios sobre el impacto del cromo en la salud humana debido a su uso en actividades antropogénicas

En el año de 1970, aparece en la sección “Leading Articles” de la revista British Medical Journal, el artículo “Occupational Cancer of the Lung and Smoking”, en el cual se sugiere que



los trabajadores de algunas industrias, como las productoras de cromo hexavalente, las refinadoras de níquel y las de asbestos, presentan un alto riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, citándose los trabajos de Bidstrup y Case (1956) y Morgan (1958), publicados en la revista British Journal of Industrial Medicine. Estos son, probablemente, los primeros artículos en los cuales se relaciona la toxicidad del Cr(VI) en el ser humano. Sin embargo, Newman (1891) describe la producción de un adenocarcinoma en el cornete inferior de la nariz en un trabajador de la producción de cromato. Es Lehman (1932) quien, al parecer, sugiere por primera vez la relación existente entre el cáncer de pulmón y la producción de cromo (citado por Langard y col., 1980). A partir de esa fecha son varios los artículos en los que se relaciona la alta incidencia de cáncer de pulmón en trabajadores de la industria relacionada al cromo, tales como los reportados por: Langard y Norseth, 1975; Langard y col., 1980 y Axelsson y col., 1980, otros estudios dentro del tema se enfocaron a determinar las concentraciones basales del metal en el organismo, su acumulación y excreción: Delves y col., 1973; Clausen y Rastogi, 1977; Tsuneta y col., 1980 y finalmente Tossavainen y col., 1980.

También, se realizaron estudios en los que se asocia la presencia de óxido de cromo con algunas padecimientos pulmonares, distintos del cáncer de pulmón, como siderosis y pneumoconiosis; por ejemplo, el estudio realizado por Jones y Warner (1972) en el cual se hace un seguimiento durante 16 años de trabajadores de la industria del acero y la soldadura, y se concluye que la presencia polvos de óxido de cromo y níquel, aunados a la del hierro, producen fibrosis pulmonar en los trabajadores, mientras que el polvo de óxido de hierro no produce este efecto.

#### **Efectos de compuestos de Cr(VI) sobre la salud en humanos**

<b>Aparato respiratorio</b>	<b>Aparato digestivo</b>	<b>En piel</b>
Lesiones del tabique nasal, deformación de la nariz	Úlcera gastrointestinal	Dermatitis
Bronquitis, Fibrosis pulmonar, Laringitis	Hepatitis	Úlcera
Cáncer de pulmón y cavidad nasal		Llagas



Un efecto poco conocido del cromo en la salud se produjo con el uso de aleaciones de cromo, molibdeno y cobalto, las cuales fueron estudiadas para su uso en prótesis en seres humanos. Algunos de estos trabajos comparan la respuesta de varios materiales en animales y otros en algunas líneas celulares, donde, según el criterio establecido por los investigadores, el grado de toxicidad de las aleaciones metálicas que contienen cromo es de leve a moderada (Sisca y col., 1967). Las aleaciones de cromo-molibdeno han sido usadas para la fabricación de implantes desde 1932, pues es bien tolerada por los tejidos; sin embargo, en algunos casos se presenta sensibilidad a los componentes de la aleación, como lo describen McKenzie y col., en 1967, siendo uno de los primeros estudios que documentan estos efectos. Una consecuencia lógica derivada de estos estudios fue la de determinar si existía un cambio en la concentración de los componentes de la aleación; en 1973 es publicado un estudio en el cual se determinaron las concentraciones de cromo y cobalto en sangre, orina y cabello antes de realizar un implante y después del mismo; encontrándose que efectivamente existe un aumento estadísticamente significativo en la concentración de dichos metales (Coleman y col., 1973). Debido a que el aumento de la concentración de dichos metales en el organismo produce reacciones alérgicas, varios investigadores indagaron en la relación entre el cromo y los componentes de las aleaciones y el sistema inmune (Kazantzis, 1978; Christiansen y col., 1979).

### **El cromo como micronutriente.**

El Cr(III) como micronutriente, en humanos se relaciona con el metabolismo de la glucosa, posiblemente como un cofactor de la insulina. En forma de Cr(III) es un factor de tolerancia a la glucosa (GTF), la cual se considera como la forma biológicamente activa del cromo. Se cree que el cromo facilita la interacción de la insulina con sus receptores en la célula para intensificar su actividad en los tejidos periféricos, lo que resulta en una mayor captación celular de glucosa, seguida de la activación de la síntesis de ácidos grasos y proteínas (Nielsen, 1998). Recientemente se ha descrito un oligopéptido denominado “Cromodulina” que se une al ion, en respuesta al flujo del ion mediado por la insulina (Vincent, 2004).

Menos del 1% del cromo bioactivo (Cr(III)), se absorbe en el organismo; por el contrario, del proveniente de la levadura de cerveza, carnes, quesos, granos enteros y condimentos se absorbe



entre el 10 y 25% del total necesario en la dieta; por lo que estos alimentos representan fuentes ricas de cromo utilizable (Katz y Salem, 1994). El cromo es transportado por la transferrina plasmática y compite con el hierro por los sitios de unión. La principal vía de excreción es a través de la orina, pero cantidades detectables de cromo son excretadas por la bilis y el intestino delgado (Alvarado-Gómez y col., 2002).

### **Síndrome de deficiencia de cromo**

El principal defecto en la deficiencia de cromo es una alteración de la utilización de glucosa; sin embargo, también se han observado alteraciones del metabolismo de proteínas y lípidos. En ratas jóvenes de experimentación con deficiencia de cromo en la dieta se ha observado que puede haber reducción de la velocidad de crecimiento y lesiones corneanas, como síntomas de un cuadro de desnutrición generalizada (Alvarado-Gómez y col., 2002). La alteración de la utilización de la glucosa, por falta de cromo en la dieta, afecta a muchos individuos de edad media y ancianos. En estudios experimentales, un número significativo de estos sujetos han mostrado mejoría en la utilización de glucosa después de un tratamiento con Cr(III), asimismo, han mejorado niños diabéticos y lactantes con Kwashiorkor\* (Katz y Salem 1994; Nielsen, 1998).

\*El Kwashiorkor es una enfermedad de los niños debida a la ausencia de nutrientes, como las proteínas en la dieta. El nombre de Kwashiorkor deriva de una de las lenguas Kwa de la costa de Ghana y significa "el que se desplaza", refiriéndose a la situación de los niños mayores que han sido amamantados y que abandonan la lactancia una vez que ha nacido un nuevo hermano.

### **Uso del metal en sus distintos estados de oxidación e isótopo como marcador celular, para la caracterización de proteínas y carbohidratos en técnicas bioquímicas**

En 1950 se introduce el uso de  $^{51}\text{Cr}$  (Cr(III)) para el marcaje de células en estudios biológicos en eritrocitos (Gray y Sterling, 1950), técnica que después se usó para el estudio de otros tipos de células, como las tumorales (Rajam y col., 1958), plaquetas (Aas y Gardner, 1958) y leucocitos (McCall y col., 1955). Tiempo después se dilucidó cual era el mecanismo de transporte del ion al



interior de la células (Liilien y col., 1970), con un protocolo que permitió continuar con estudios inmunológicos en diferentes tipos celulares, (Boxer y Stossel, 1974; Wands y col., 1975) y con otros modelos biológicos, como la bacteria *Vibrio cholerae* (Blachman y col., 1973).

Con el uso de sales de cromo, en los 60's, usado como análogo del ion sulfato, se caracterizaron las vías de transporte de sulfato en bacterias (Pardee y col., 1966), y en hongos (Marzluf, 1970). En estos trabajos, se describen mutantes defectuosas en el transporte de sulfato que adquieren resistencia a cromato.

En la década de los 70's del siglo pasado, fue muy amplio el uso de cromo en sus estados de oxidación +2 y +3, así como del isótopo  $^{51}\text{Cr}$ , en combinación con técnicas analíticas para dilucidar los parámetros cinéticos de algunas enzimas y los mecanismos por los cuales se llevan a cabo las reacciones de oxido-reducción; también fue importante su uso en el análisis del arreglo espacial de los sustratos en el sitio activo de varias proteínas. Entre los principales tipos de enzimas caracterizadas con este metal, se encuentran las que participan en la transferencia de electrones, cuyos ejemplos más destacados lo representa la caracterización del citocromo c de varios organismos (Grimes y col., 1974; Brittan y col., 1974; Cruetz y Sutin, 1974; Barber y col., 1977; Greenwood y col., 1977) y las fosfotransferasas (Depamphilis y Cleland, 1973; Janson y Cleland, 1974; Danenberg y Cleland, 1975; Gupta y col., 1976; Petersen y Gupta, 1979)

Una técnica bioquímica más, desarrollada con el uso de Cr(VI), fue la empleada para determinar la configuración anomérica de enlaces glicosídicos (Hoffman y col., 1972), por un procedimiento que destruye piranósidos con un agliconato en posición ecuatorial y a todos los furanósidos. El uso de esta técnica se describió rápidamente por otros autores (Talmadge y col., 1973; Norde y col., 1973).

### **Conclusiones:**

Desde hace mucho tiempo el hombre ha encontrado en el metal cromo a un aliado y a un enemigo. Dadas las características propias del metal, ha sido ampliamente usado en diferentes actividades que le han proporcionado beneficios a los seres humanos, además de su papel como



micronutriente. También, debido a estas actividades, ahora es considerado como un contaminante del ambiente y un agente tóxico para los seres humanos. En la actualidad, el cromo se sigue usando en la industria, la medicina y la ciencia y se están desarrollando metodologías nuevas para eliminarlo de sitios en donde se ha acumulado, para que no cause daños.

### **Bibliografía:**

**Aas, K. A. and Gardner, F. H.** (1958). Survival of blood platelets labeled with chromium. *J. Clin. Invest.* 37:1257.

**Alvarado-Gamez, A., Blanco-Saenz, R. and Mora-Morales, E.** (2002). El cromo como elemento esencial en los humanos. *Rev. costarric. cienc. méd.* .23:55-68.

**Axelsson, G., Rylander, R. and Schmidt, A.** (1980). Mortality and incidence of tumors among ferrochromium workers. *British J. Industr. Med.* 37:121-127.

**Barber, D., Parr, S. R. and Greenwood, C.** (1977). The Reduction of *Pseudomonas* Cytochrome c 551 Oxidase by Chromium ion. *Biochem. J.* 163:629-632.

**Bidstrup, P. L. and Case, R. A. M.** (1956). Carcinoma of the lung in workmen in the chromates-producing industry in Great Britain. *British J. Industr. Med.* 13:260-264.

**Blachman, U., Clark, W. R. and Pickett, M. J.** (1973). Radiobacteriolysis: a new technique using Chromium-51 for assaying Anti-*Vibrio cholerae* antibodies. *Infect. Immun.* 7:53-61.

**Boxer, L. A. and Stossel, T. P.** (1974). Effects of Anti-Human neutrophil antibodies In Vitro (quantitative studies). *J. Clin. Invest.* 53:1534-1545.

**Brittian, T., Wilson, M. T. and Greenwood, C.** (1974). The Reduction of Carboxymethyl-Cytochrome C by Chromium Ion. *Biochem. J.* 141:455-461.

**Christiansen, K., Holmes, K. and Zilko, P. J.** (1979). Metal sensitivity causing loosened joint prostheses. *Ann. Rheum. Dis.* 38:476-480.



**Clausen, J. and Rastogi, S. C.** (1977). Heavy metal pollution among autoworkers. II. Cadmium, chromium, copper, manganese, and nickel. *British J. Industr. Med.* 134:216-220.

**Coleman, R. F., Herrington, J. and Scales, J. T.** (1973). Concentration of wear products in hair, blood, and urine after total hip replacement. *British Med. J.* 1:527-529

**Cruetz, C. and Sutin, N.** (1974). Kinetics of ligand-binding and Oxidation-Reduction Reactions of Cytochrome C from Horse Heart and *Candida kruseri*. *J. Biol. Chem.* 249:6788-6795.

**Danenberg, K. D., and Cleland, W.W.** (1975). Use of chromium-adenosine triphosphate and xylose to elucidate the kinetic mechanism and coordination state of the nucleotide substrate for yeast hexokinase. *Biochemistry* 14:28-39.

**DeFlora, S., Bagnasco, M., Serra, D. and Znacchi, P.** (1990). Genotoxicity of chromium compounds: a review. *Mutat. Res.* 238:99-172.

**Delves, H. T., Clayton, B. E. and Bicknell, J.** (1973). Concentration of trace metals in the blood of children. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 27:100-107.

**Depamphilis, M.L. and Cleland, W.W.** (1973). Preparation and properties of chromium (III)-nucleotide complex for use in the study of enzyme mechanisms. *Biochemistry* 12:3714-3724.

**Gray, S. J. and Sterling, K.** (1950). Determination of circulating red cell volume by radioactive chromium. *Science* 112:179.

**Greenwood, C., Brittain, T., Brunori, M. and Wilson, M.T.** (1977). Chromous Ion reduction of Mammalian Cytochrome Oxidase and some of its Derivates. *Biochem. J.* 175:413-416.

**Grimes, C. J., Piskiewicz, D. and Fleischer, E. B.** (1974). Electron transfer reactions in biological systems: the reduction of Ferricytochrome C by Chromous ion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 71:1408-1412.

**Gupta, R. K., Fung, C. H. and Mildvan, A. S.** (1976). Chromium (III)-adenosine triphosphate as a paramagnetic probe to determine intersubstrate distances on pyruvate kinase. Detection of an active enzyme: Metal-ATP- Metal complex. *J. Biol. Chem.* 251:2421-2430.





- Hofman, J., Lindberg, B. and Svensson, S.** (1972). Determination of the anomeric configuration of sugar residues in acetylated oligo- and polysaccharides by oxidation with Chromium Trioxide in Acetic Acid. *Acta Chem. Scand.* 26:661-666.
- Janson, C.A. and Cleland, W.W.** (1974). The specificity of chromium nucleotides as inhibitors of selected kinases. *J. Biol. Chem.* 249:2572-2574.
- Jones, G. J. and Warner, C. G.** (1972). Chronic exposure to iron oxide, chromium oxide, and nickel oxide fumes of metal dressers in a steelworks. *British J. Industr. Med.* 29:169-177.
- Katz, S.A. and Salem, H.** (1994). Chap. 1. The Biological and Environmental Chemistry of Chromium. VCH Publishers. U.S.A.
- Kazantzis, G.** (1978). The role of hypersensitivity and the immune response in influencing susceptibility to metal toxicity. *Environ. Health Perspect.* 25:111-118.
- Langard, S. and Norseth, T.** (1975). A cohort study of bronchial carcinomas in workers producing chromate pigments. *British J. Industr. Med.* 32:62-65.
- Langard, S., Andersen, A. and Gylseth, B.** (1980). Incidence of cancer among ferrochromium and ferrosilicon workers. *British J. Industr. Med.* 37:114-120.
- Lehman, K. B.** (1932). Ist Grund zu einer besonderen Beunruhigung wegen des Auftretens von Lungenkrebs bei Chromatarbeitern vorhanden? *Zentralblatt fur Gewerbehygiene* 19:168-170.
- Lilien, D. L., Spivak, J. L. and Goldman, I. D.** (1970). Chromate Transport in Human Leukocytes. *J. Clin. Invest.* 49:1551-1557.
- Marzluf, G.A.** (1970). Genetic and metabolic controls for sulfate metabolism in *Neurospora crassa*: isolation and study of chromate resistant and sulfate transport-negative mutants. *J. Bacteriol.* 102:716-721
- McCall, M. S., Sutherland, D. A., Eisentraut, A. M, and Lanz, H.** (1955). The tagging of leukemic leukocytes with radioactive chromium and measurement of the in vivo cell survival. *J. Lab. Clin. Med.* 45:717-724



- McKenzie, A. W., Aitken, C. V. E. and Ridsdill-Smith, R.** (1967). Urticaria after insertion of Smith-Petersen vitallium nail. *British Med. J.* 4:36.
- Morgan, J. G.** (1958). Some observations on the incidence of respiratory cancer on nickel workers. *British J. Ind. Med.* 15:224-234.
- Newman, D.** (1891). I. Malignant Tumors of the Nasal Fossae. *Ann Surg.* 14:1-20.
- Nielsen, F.** (1998). Ultratrace elements in nutrition: current knowledge and speculation. *J. Trace Elem. Exp. Med.* 11:251-274.
- Norde, N.E., Lundblad, A., Svensson, S., Ockerman, P. and Autio, S.** (1973). A Mannose-containing trisaccharide isolated from urines of three patients with mannosidosis. *J. Biol. Chem.* 248:6210-6215.
- Pardee, A. B., Prestidge, L. S., Whipple, M. B. and Dreyfuss, J.** (1966) A binding site for sulfate and its relation to sulfate transport into *Salmonella typhimurium*. *J. Biol. Chem.* 241:3962-3969.
- Petersen, R. L. and Gupta, R. K.** (1979). Magnetic resonance studies of the spatial arrangement of glucose-6-phosphate and Chromium(III)-adenosine diphosphate at the catalytic site of hexokinase. *Biophys. J.* 27:1-14.
- Rajam, P. C., Jackson, A. L. and Black, S. H.** (1958). The intracellular labeling of Ehrlich mouse ascites tumor cells with radiochromate. *J. Lab. Clin. Med.* 51:767-772
- Sisca, R. F., Thonard, J.C., Lower, D. A. and George, W.A.** (1967). Responses of epithelial-like cells in tissue culture to implant materials. *J. Dent. Res.* 46:248-252.
- Snyder, S. L., Walker, R. I. and Moniot, J. V.** (1977). Protection against endotoxin-induced mortality in mice treated with transition metal salts. *Infect. Immun.* 15:337-339.
- Talmadge, K. W., Keegstra, K., Wolfgan-Bauer, D. and Albersheim, P.** (1973). The Structure of plant cell walls. *Plant Physiol.* 51:158-173.



**Tossavainen, A., Nurminen, M., Mutanen, P. and Tola, S.** (1980). Application of mathematical modelling for assessing the biological half-times of chromium and nickel in field studies. *British J. Industr. Med.* 37:285-291.

**Tsuneta, Y., Ohsaki, Y., Kimura, K., Mikami, H., Abe, S. and Murao, M.** (1980). Chromium content of lungs of chromate workers with lung cancer. *Thorax* 35:294-297.

**Vincent, J. B.** (2004). Recent developments in the biochemistry of chromium (III). *Biol. Trace Elem. Res.* 99:1-16.

**Wands, J. R., Perrotto, J. L., Alpert, E. and Isselbacher, K. J.** (1975). Cell-Mediated Immunity in Acute and Chronic Hepatitis. *J. Clin. Invest.* 55:921-929.