



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**Características inorgánicas, biológicas y toxicológicas
del Cromo**

Autor: Sergio Mérida Baglietto

Fecha: Julio 2020

Tutor: Dra. África Martínez Alonso

Características inorgánicas, biológicas y toxicológicas del Cromo

Índice de contenido.....	Pág.
1. RESUMEN.....	3
2. ABSTRACT.....	3
3. INTRODUCCIÓN.....	3
4. OBJETIVOS.....	4
5. METODOLOGÍA.....	4
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5
6.1. Características químicas.....	5
6.1.1. Estados de oxidación.....	5
6.1.2. Presencia en la Naturaleza y reactividad.....	5
6.1.3. Usos.....	7
6.2. Importancia biológica.....	8
6.2.1. Disponibilidad y abundancia en los alimentos.....	8
6.2.2. Absorción y metabolismo.....	8
6.2.3. Funciones biológicas.....	10
6.2.4. Estados de deficiencia del cromo.....	11
6.3.-Efectos tóxicos del Cromo.....	12
6.3.1. Intoxicación aguda.....	13
6.3.2. Intoxicación crónica.....	14
7. CONCLUSIONES.....	17
8. BIBLIOGRAFÍA.....	18

1. Resumen

El Cromo es un elemento de la tabla periódica, perteneciente a los metales de transición, concretamente al grupo 6 y al período 4. Suele presentarse como cromo metálico o en estados de oxidación: (+2), (+3), (+6), normalmente se encuentra en estados (+3) y (+6). Además, se puede encontrar en condiciones especiales en los estados de oxidación: (+4) y (+5).

A nivel biológico, el Cr (VI) se desplaza hacia el Cr (III) en presencia de sustancias reductoras como la materia orgánica. Es un nutriente ultratraza para los seres humanos, debido a que es necesario pero no en altas concentraciones. Juega un papel fundamental en el control de la glucemia, ya que la cromodulina (de la que forma parte) es una parte esencial del factor de tolerancia a la glucosa.

La toxicidad del cromo está más estudiada en su estado de oxidación (+6), en el que está demostrada, sin embargo, en el estado de oxidación (+3) es más difícil detectar los efectos tóxicos del cromo. La toxicidad del cromo suele ser más común debido a intoxicaciones crónicas, es decir, si se sufre una sobreexposición a éste durante un período largo de tiempo. La intoxicación aguda por cromo sin embargo es provocada por la exposición a grandes cantidades de cromo, en cuyo caso suele ser letal o por lo menos no pasa desapercibida debido a los síntomas de abrasión.

2. Abstract

Chromium is an element of the periodic table, belonging to the transition metals, specifically to group 6 and period 4. Usually it can be found as a metal or in oxidation state (+2, +3, +6), normally found in + 3 and +6 states. Furthermore, in special conditions it could be found in + 4 and +5 oxidation states.

At the biological level, chromium has a tendency to reduce from the Cr (VI) to Cr (III) in the presence of reducing substances such as organic matter. It is an ultra-trace nutrient for human beings, as it is needed but not in large concentrations. Its role is fundamental in glycaemic control, given that chromodulin (of which it is a part of) is an essential part of the glucose tolerance factor.

Chromium toxicity is more studied in its oxidation state (+6), in which it is demonstrated, however, in the oxidation state (+3) it is more difficult to detect the toxic effects of chromium. Chromium toxicity is more common due to chronic poisoning, that is, being overexposed to the toxic for a long period of time. Acute chromium poisoning, however, is caused by exposure to large amounts of chromium, in which case it is usually lethal or at least does not go unnoticed due to abrasion symptoms.

3. Introducción

El descubrimiento del cromo se realizó en el año 1797, y se atribuye a el químico francés Loius-Nicolas Vaquelin. La función del cromo como regulador del metabolismo de carbohidratos, debido a su relación con el factor de tolerancia a la glucosa, lo descubrieron en el año 1959 Walter Mertz y Klaus Schwarz.¹

El Cromo es un nutriente ultratraza en el ser humano debido a la poca cantidad necesaria para realizar sus funciones en el organismo, pero es un elemento relativamente abundante en la

corteza terrestre, concretamente, 100 partículas por millón, ocupando la posición 24 en orden de abundancia. El Cromo es necesario en menor cantidad en el organismo que otros elementos como el cobre o el cinc, pero hay mayor cantidad de éste en la corteza que de los otros dos.

El cromo pertenece al mismo grupo que el molibdeno, siendo más ligero que éste. Normalmente, el elemento más ligero es más necesario para la vida, la relación entre el Molibdeno y el cromo es la excepción, se debe a que el molibdeno (VI) puede pasar fácilmente a estados de oxidación estables como el Molibdeno (V) y (IV), mientras que el cromo (V) y (IV) son más inestables, por lo que no presentan funciones en los seres vivos. Los seres vivos usan la química redox del hierro, pero el cromo (II) es un reductor fuerte por lo que no puede ser usado por los humanos. Otras de las causas de las pocas funciones del cromo en los seres humanos, es la toxicidad del ión dicromato y la ineficacia del cromo (III) como centro activo de enzimas, por lo que sus funciones se centran en su actuación como mensajero secundario intracelular de la acción de la insulina, regulando el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos.

Las concentraciones fisiológicas del cromo son de 120 nanomolar, una dieta normal se centra en el consumo diario de 0,01 a 1,2 miligramos de cromo, de ésta se incorpora al organismo alrededor del 0,5%. La deficiencia de cromo es difícil de encontrar debido a que las necesidades diarias de cromo son mínimas, por lo que solo se manifiesta en humanos sometidos a alimentación por vía exclusivamente intravenosa. Los síntomas son varios: enfermedades tipo hiperinsulinemias, hiperglucemias, problemas cardíacos y el más grave, el síndrome metabólico. Los síntomas más comunes son los similares a los de la diabetes no dependiente de insulina, siendo éstos fáciles de revertir al administrar pequeñas cantidades de compuestos de cromo (III).²

El cromo es un compuesto que ha sido más estudiado y utilizado en la industria metalúrgica, industria de fabricación de colorantes e industria de curtidos, que en la industria farmacéutica, se debe a que a pesar de su toxicidad y sus pocas funciones en el cuerpo humano, tiene propiedades importantes que lo hacen indispensable para otras muchas industrias. Sus propiedades lo hacen imprescindible para la protección de aleaciones frente a la corrosión.³

4. Objetivos

Estudio del cromo desde diferentes puntos de vista, para conocer sus propiedades inorgánicas, biológicas y toxicológicas, y que éstas se usen para saber como utilizarlo, sabiendo las precauciones que hay que tomar en ese caso. Trabajo bibliográfico en el que se busca recopilar los conocimientos que tenemos sobre este poco estudiado elemento para que los investigadores, los estudiantes y todo aquél que quiera ampliar su conocimiento sobre el cromo tenga una idea general de él y no solo la información que se encuentre en un estudio.

5. Metodología

Trabajo realizado mediante la recopilación de información obtenida de libros de texto: Introducción a la química bioinorgánica y Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life, libros obtenidos de la biblioteca de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, libros electrónicos y físicos. La información recabada

de estudios científicos se obtuvo de páginas como: PubMed, MedlinePlus, ECHA, y Google Scholar.

6. Resultado y discusión

6.1. Características químicas

El cromo es el elemento 24 de la tabla periódica, perteneciente al grupo 6 y al período 4, dentro de los metales de transición:

Fórmula química: Cr.

Densidad: 7,19 g/cm³.

Masa atómica: 51,996g/mol.

Punto de fusión: 1875°C.

Punto de ebullición: 2665°C.

Electronegatividad: 1,6.

Radio Covalente: 1,27 Å.

Radio Iónico: 0,69 Å.

Radio Atómico: 1,27 Å.⁴

6.1.1. Estados de oxidación

El cromo se puede encontrar en diferentes estados de oxidación:

Cromo 0, se encuentra en metales y aleaciones.

Cromo (II), fuerte reductor.

Cromo (III), estado de oxidación del cromo con funciones biológicas.

Cromo (IV) y Cromo (V), se encuentran compuestos muy inestables obtenidos en situaciones especiales.

Cromo (VI), forma compuestos altamente tóxicos.⁵

6.1.2. Presencia en la Naturaleza y Reactividad

Los compuestos de cromo más comunes son:

-La cromita Fe(CrO₂)₂

-La crocoita PbCrO₄

El cromo metal es resistente al ataque químico a T^aambiente, aunque se disuelve en HCl diluido y H₂SO₄).

Bajo condiciones fisiológicas, los estados de oxidación que se encuentran son Cr(III) y Cr(VI), el Cr(VI) en forma de dicromato (CrO₄²⁻), mientras que el Cr(III) en forma de hidróxido de cromo Cr(OH)₃, insoluble a pH neutro.

El Cr(II) se encuentra en disoluciones fuertemente reductoras, en sólidos anhidros, óxidos de cromo, y otros compuestos como el acetato de cromo.

Los compuestos de Cr(IV) y Cr(V) son inestables en disolución acuosa y pasan a compuestos de Cr(III) y Cr(VI). Por eso en disolución acuosa solo se encuentran como productos intermedios de vida corta, en reacciones de oxidación-reducción.

El cromo debido al pasivado, es insoluble en agua regia y ácido nítrico fumante, para que actúen se debe tratar al cromo con hidrógeno. El cromo no pasivado desplaza a otros elementos (Cu, Zn, Ni) de sus sales; se disuelve en HCl diluido dando lugar a compuestos de Cr(II) en ausencia de aire, además a altas temperaturas es atacado por O₂, H₂O, SO₂.

El Cromo solo puede encontrarse en estados de oxidación inferiores a (+2) en complejos con ligandos ricos en electrones. En disolución el estado de oxidación más bajo es (+2), siendo

éstas fuertemente reductoras, las disoluciones de este tipo son de color azul, y se forman por reducción en medio ácido de disoluciones de Cr(III) con cinc o amalgama de cinc en ausencia de aire.

Entre los compuestos de cromo(II) más relevantes se encuentran:

Halogenuros anhidros de cromo(II), son sólidos bien definidos (el CrF_2 presenta enlace iónico mientras que el resto presenta enlaces covalentes), se pueden obtener de maneras diferentes: reducción de trihalogenuros con hidrógeno (CrCl_2 , CrF_2), reacción del cromo con halogenuros de hidrógeno (CrCl_2 , CrBr_2), reacción directa de los elementos (CrI_2), o tratamiento del acetato de cromo II con halogenuro de hidrógeno (CrCl_2 , CrBr_2).

Óxido de cromo II (CrO), Metaestable y rojizo. Obtención a través del calentamiento de Cr_2O_3 con NaF fundido en una atmósfera de H_2/N_2 .

Compuestos orgánicos como el acetato de cromo II, de color rojo, diamagnético a temperatura ambiente, insoluble y estable.

Los compuestos de Cr(III) son más estables, por lo que son más fáciles de encontrar en la naturaleza:

Trihalogenuros anhidros CrX_3 ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$), se forman a través de reacciones directas halógenos y metal. Insolubles en agua, se utilizan como reactivos para obtener compuestos orgánicos de cromo.

Trióxido de cromo (III) (Cr_2O_3) sólido de color verde, que se obtiene de la descomposición térmica de otros compuestos de cromo, por ejemplo: $(\text{NH}_4)_2\text{Cr}_2\text{O}_7$.

Cromitas del tipo espinela, de color verde, se obtienen fusionando Cr_2O_3 con óxidos metálicos.

Trihidróxidos de cromo polihidratados, presentan un color gris verdoso, se obtienen a través de una policondensación de las sales de Cr(III) que tienen agua, se produce mediante la formación de puentes de OH con la posterior pérdida de agua.

Los complejos de Cr(III) presentan muchas similitudes con los de Co(III), destaca su estructura octaédrica y su alta estabilidad.

Los compuestos de Cr(IV) y Cr(V) son inestables, se obtienen en condiciones experimentales: Tetrahalogenuros (CrF_4 y CrCl_4).

Cromatos (IV) alcalinotérreos (M_2CrO_4 , M_3CrO_5 , M_4CrO_6).

Hexafluorocromatos del tipo M_2CrF_6 ($\text{M} = \text{K}, \text{Rb}, \text{Cs}$).

Óxidos del tipo CrO_2 (por calentamiento de CrO_3).

Pentahalogenuro, el CrF_5 , de color rojo, obtenido por pirólisis de K_2CrF_6 .

Oxihaluros tales como el CrOF_3 .

Cromatos (V) alcalinos y alcalinotérreos de color negro azulado M_3CrO_4 ($\text{M} = \text{Li}, \text{Na}$) y $\text{M}_3(\text{CrO}_4)_2$ ($\text{M} =$ alcalinotérreos).

Los compuestos de Cr(VI) son sustancias fuertemente oxidantes:

Hexafluoruro de cromo(VI), es el único halogenuro que se ha descubierto, tiene color amarillo y es inestable si se superan los -100°C .

Trióxido de cromo (CrO_3)_n, sólido rojo, obtenido mediante la reacción de cromatos(VI) o dicromatos (VI) con H_2SO_4 concentrado. Tiene estructura de polímero lineal, se puede romper en medio básico.

Iones cromato (VI) tienen color amarillo y presentan estructura tetraédrica en red cristalina sólida y en disolución acuosa. Forman cromatos metálicos amarillos con los iones metálicos: Combinaciones con mercurio, plomo y plata, forma compuestos difícilmente solubles (HgCrO_4 , PbCrO_4 , Ag_2CrO_4).

Combinaciones con metales alcalinotérreos, forma compuestos fácilmente solubles (metales alcalinos y MgCrO_4).

Al acidular disoluciones acuosas de cromato (VI) (A pH superior a 8 hay iones CrO_4^{2-}) encontramos disoluciones amarillo anaranjadas de dicromato (VI) por separación de agua intermolecular (A pH =2-6, el CrO_4^{2-} y el $\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$ se encuentran en equilibrio).

A pH más ácidos de disoluciones de cromato (VI) muy concentradas se forman iones tricromato ($\text{Cr}_3\text{O}_{10}^{2-}$) e iones tetracromato ($\text{Cr}_4\text{O}_{13}^{2-}$).

Oxihalogenuros (CrO_2X_2 , haluros de cromilo) son volátiles y muy higroscópicos, se obtienen debido a la reacción de los dicromatos con haluros de hidrógeno en presencia de un agente deshidratante, también se pueden obtener los Halogenocromatos (MCrO_3X), sólidos cristalinos y estables.^{5,6,7}

-El cromo en la atmósfera:

El cromo llega a la atmósfera debido a fuentes naturales, usos industriales y quema de combustibles fósiles; de las fuentes industriales destaca la producción de ferrocromo. En la atmósfera en condiciones normales tanto Cr (III) como Cr metal no sufren ninguna reacción. El Cr (VI) reacciona con polvo y otros contaminantes para dar lugar a Cr(III), el cromo desaparece del aire por la precipitación y otras condiciones atmosféricas, las partículas de cromo se eliminan muy lentamente, se debe principalmente a su pequeño tamaño de partícula, que las permite ser transportadas largas distancias y durante largos períodos de tiempo.

-El cromo en el agua:

Las fuentes de cromo en las aguas superficiales son la escorrentía superficial, liberación de aguas residuales municipales y deposición del aire. La mayor cantidad de cromo que se elimina del agua lo hace por precipitación, el Cr (III) se sedimenta como $\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$. El Cr (VI) puede encontrarse en medios acuático como anión estable durante largos períodos de tiempo, en medios reductores con materia orgánica y otros reductores, el Cr (VI) reacciona al ser un fuerte oxidante dando lugar a Cr (III). Por ello la vida útil del Cr (VI) en aguas con mucha materia orgánica disminuye.

-El cromo en el suelo:

El cromo en el suelo normalmente se encuentra en forma de $\text{Cr}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, ya que el cromato soluble cuando entra en contacto con la materia orgánica del suelo se transforma en Cr_2O_3 insoluble. La pérdida del cromo del suelo se produce por procesos físicos, el cromo en el suelo puede pasar a la atmósfera en forma de polvo en suspensión, además puede pasar al agua superficial a través de la escorrentía, ya sean como iones de cromo o como precipitados de cromo a granel.^{8,9}

6.1.3. Usos

Si se adiciona el cromo a una aleación, ésta aumenta la dureza y la resistencia a la corrosión. Se consigue el mismo efecto añadiendo capas de cromo sobre la superficie del metal.

El cromo tiene muchos usos, la mayoría se centran en recubrimientos para la protección frente a la corrosión o el deterioro, ya sea en superficies metálicas, plásticas, o animales como el cuero. La liberación de cromo al ambiente puede deberse a procesos industriales (fabricación de manufacturas), uso de productos en interiores (detergentes), exteriores (materiales de construcción de metal), artículos complejos sin liberación prevista (electrodomésticos), productos con material basados en compuestos metálicos (joyas).³

Los compuestos de cromo se pueden utilizar en diferentes campos:

Pigmentos coloreados: (CrO_3)

Catalizadores: $Zn(CrO_2)_2$ para la síntesis del metanol.

Curtido de tejidos: $Cr_2(SO_4)_3$.

Inhibidores de corrosión: $4ZnO \cdot CrO_3 \cdot nH_2O$.

Fungicidas: $4CuO \cdot CrO_3 \cdot nH_2O$.

Reactivos de síntesis de compuestos de cromo: Na_2CrO_4 y $Na_2Cr_2O_7$.

Conservantes de la madera: CrO_4^{2-} y $Cr_2O_7^{2-}$.⁷

6.2. Importancia biológica

6.2.1. Disponibilidad y abundancia en los alimentos

Hay alimentos que proporcionan concentraciones altas de cromo en sangre:

Cereales integrales, brócoli, cebollas, carnes procesadas, vísceras, tomates, frutas, cerveza, vinos rojo y tinto.

Los alimentos con alto contenido en azúcares simples (sucrosa o fuctosa), además del bajo contenido en cromo, también promueven la pérdida de cromo del organismo. Además del aumento de excreción de cromo por dietas altas en azúcar, también se puede disminuir la concentración de cromo debido a:

Infecciones, ejercicio físico intenso y repentino, embarazo, lactancia y situaciones de estrés.¹

Las plantas que contienen cromo como el zurrón del pastor se han usado como remedio natural para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.⁶

El cromo se puede encontrar en forma de suplementos alimenticios que pueden incorporar otros nutrientes. Las dosis que se venden contienen de 50 a 200 microgramos, puede suministrarse en forma de: cloruro de cromo, nicotinato de cromo, citrato de cromo y picolinato de cromo.¹

6.2.2. Absorción y metabolismo

La incorporación del cromo en el organismo se produce a través de diferentes vías:

-Absorción oral.

Se han realizado muchos ensayos en ratas, para conocer cómo se absorbe el cromo en el tracto digestivo:

Al administrar $CrCl_3$ intraduodenal la absorción no se modifica, es decir, las partes del tracto digestivo anteriores al duodeno no actúan sobre la biodisponibilidad del cromo. La administración de $CrCl_3$ a nivel yenual aumentó ligeramente su absorción aparente.

Varios estudios confirman que en animales el Cr (III) se absorbe mal en el tracto gastrointestinal, y se descubrió que el Cr (III) se absorbe mejor en ratas en ayunas que en ratas alimentadas.

De la ingesta dietética de cromo es de la que depende la absorción del mismo, cuando se incorporan grandes cantidades de cromo respecto a las necesidades diarias, se encuentra una baja absorción de cromo trivalente. El cromo se incorpora en niveles cercanos al 2% si se suministran cantidades menores de 40 microgramos, cuando se aumenta por encima de 40 microgramos, la eficiencia de absorción se mantiene en 0,5 microgramos aunque se siga aumentando la ingesta.

La absorción media del cromo es de aproximadamente 0,4% por vía oral, se basa en estudios hechos en humanos . La vía oral es la que satisface las necesidades diarias de cromo, depende de el estado de oxidación, pH del estómago y del intestino. La absorción es mayor cuando la secreción gástrica es baja o moderada, y el Cr (VI) no se reduce a Cr (III). La zona de mayor absorción en los seres humanos es el yeyuno, gracias a difusión pasiva. La presencia de determinados aminoácidos facilita la absorción de cromo, evitando la precipitación de

compuestos de cromo en medio alcalino y aumentando la eficacia de la absorción. Hay una serie de compuestos cuya ayuda en la absorción de cromo a través de la pared intestinal está demostrada: ácidos ascórbico, picolínico y nicotínico.

- Vía inhalatoria

La absorción de cromo por vía inhalatoria se ve modificada por diversos factores como el tamaño, el estado de oxidación, la solubilidad de las partículas de cromo, la actividad de los macrófagos alveolares y la interacción del cromo con las biomoléculas después de su llegada a los pulmones.

La absorción de cromo por inhalación ha sido estudiada en trabajadores de fábricas que estaban en contacto con él, se realizaron mediciones en suero, orina y cabello. El Cr (III) se incorpora peor que el Cr (VI) debido a que éste traspasa mejor las membranas celulares; el Cr (III) se incorpora muy lentamente a través de los pulmones, las causas principales de ello son la formación de complejos insolubles con macromoléculas en los pulmones y la eliminación por acción mucociliar que transporta el cromo al tracto gastrointestinal. En la industria se forman compuestos de cromo como aerosoles, polvo o vapores, las sales de cromo y el anhídrido crómico se encuentran en forma de vapores siendo una forma eficaz de absorción del elemento a través del árbol respiratorio, pudiendo ejercer una acción caústica sobre éste, los aerosoles y el polvo de cromo se absorben de manera diferente dependiendo de sus propiedades físico-químicas.

-Distribución

El cromo hexavalente pasa fácilmente a cromo trivalente en el tracto gastrointestinal, en los pulmones la transformación se lleva a cabo mediante ascorbato y glutatión (con el ascorbato es más rápido que con el glutatión, por lo que disminuye el tiempo de residencia en los pulmones). El cromo en la sangre se distribuye de forma equitativa entre glóbulos rojos y plasma, el Cr (VI) atraviesa la membrana de los glóbulos rojos, posteriormente se reduce y se queda unido a la fracción globulínica de la hemoglobina, el Cr (III) no atraviesa la membrana de los glóbulos rojos, sino que se une a las fracciones globulínicas del suero.

Después de la absorción, el cromo se elimina más rápidamente de la sangre (glóbulos rojos acumulan significativamente más cromo que los glóbulos blancos) que de los tejidos, cuando el cromo está concentrado en los tejidos se aclara muy lentamente, excepto en el hígado que se aclara muy rápido, pero al ser el tejido en el que se concentra en mayor cantidad, el cromo se mantiene bastante tiempo; los tejidos que contienen altas concentraciones de cromo son: hígado, riñones, testículos y cerebro. Cuando se suministra Cr (VI) la concentración en tejidos es varias veces menor que cuando se suministra Cr (III). El contenido en los tejidos desciende con la edad, exceptuando el caso de los pulmones donde se acumula el cromo inhalado y la absorción al torrente sanguíneo es muy lenta. La concentración de cromo en el plasma empieza a descender entre los veinte y los treinta años, exceptuando a los diabéticos y a los individuos con enfermedades crónicas como las cardiovasculares.

-Metabolismo y excreción

El cromo tiene como función principal en los seres humanos la regulación del metabolismo de carbohidratos y lípidos, se debe a un complejo metálico de un péptido pequeño, que recibió el nombre de sustancia de baja masa molecular que se une al cromo (LMWCr) y que posteriormente se le nombró cromodulina, por su biosimilitud con la calmodulina del metabolismo del calcio.

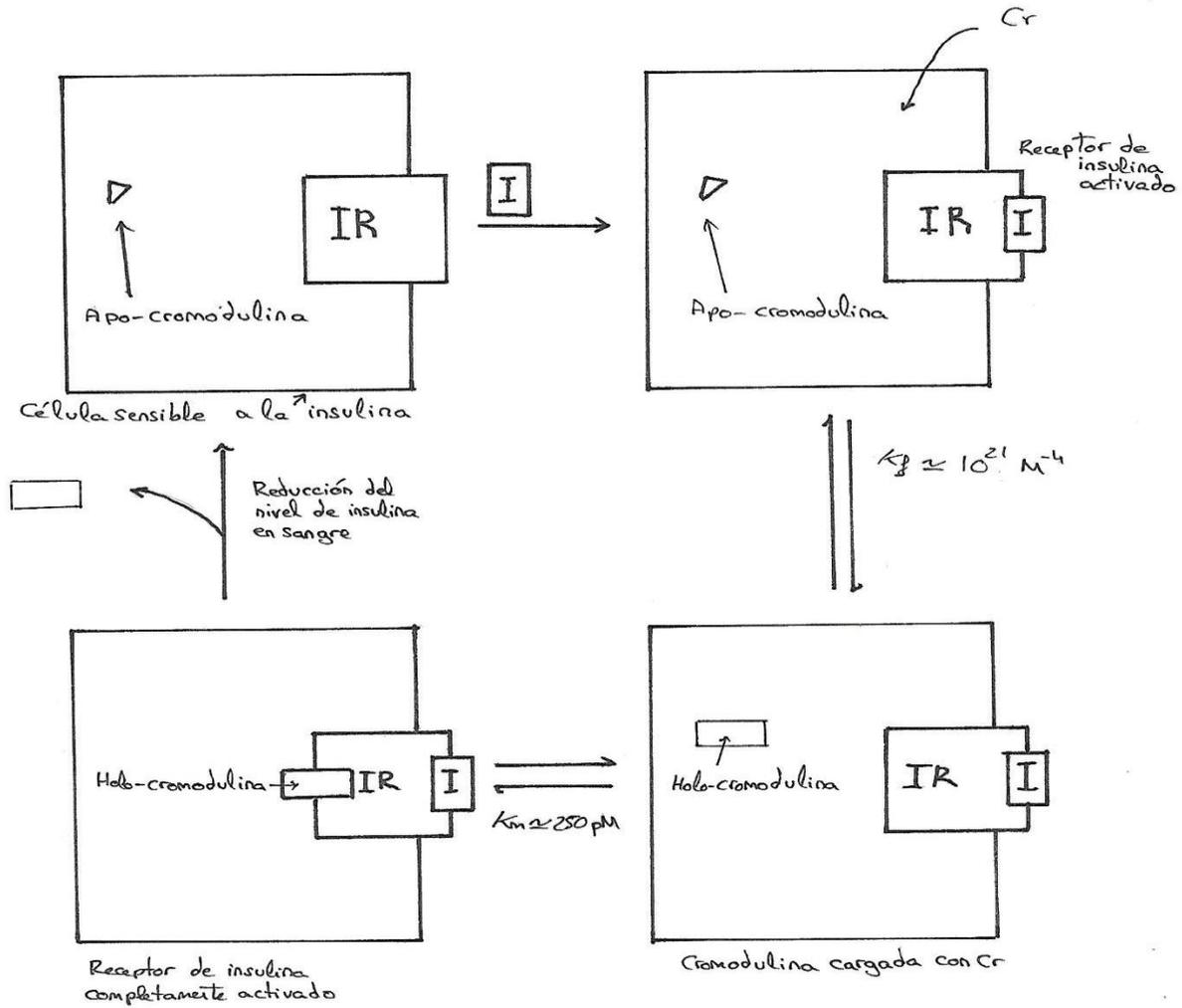
El Cr (VI) se transforma en Cr (III) en la sangre, en el que permanece unido a la transferrina, el Cr (III) puede ser excretado en una semana o permanecer en el cuerpo durante años. Las pérdidas de cromo en orina pueden utilizarse como medida de la respuesta del organismo al estrés, el cromo no es reabsorbido por los riñones y se pierde en vía urinaria. La concentración de cromo en sangre varía según la alimentación de cada individuo, los valores se encuentran entre 0,16 microgramos/litro y 0,73 microgramos/litro, los valores tienen diferentes concentraciones en eritrocitos y plasma, la de los eritrocitos varía dependiendo de las exposiciones ocupacionales. Se recomiendan concentraciones de cromo en sangre de <0,5 microgramos/litro, las concentraciones en personas sanas son de 0,67-0,83 microgramos/litros y en diabéticos son de 0,22-0,36 microgramos/litro.

La vía urinaria (riñones) es la principal vía de excreción de cromo, en un 60%-80%, hay cantidades menores que se eliminan por bilis, piel, pelo, sudor y uñas. La eliminación de cromo a través de los riñones en situaciones normales de individuos sanos es del orden de 0,5 microgramos/día.^{9,10}

6.2.3. Funciones biológicas

La cromodulina tiene como aminoácidos principales aspartato y glutamato, además también contiene glicina y cisteína. Este péptido de pequeño tamaño se une a cuatro iones de Cr (III) formando un complejo bastante estable; la unión tiene un importante efecto cooperativo, lo que hace que las únicas especies estables en disolución sean el ligando libre (apocromodulina) y la especie totalmente metalada.

La cromodulina incrementa la metabolización de la glucosa en las células con acción de la insulina, las células almacenan la forma libre de la cromodulina. Cuando aumenta la glucemia en sangre, las células pancreáticas secretan insulina que llega a la sangre e induce la entrada de cromo en el interior de las células sensibles a ésta hormona, donde se une a la apocromodulina. La unión de la insulina a receptores específicos provoca un cambio conformacional, que induce la fosforilación de restos de tirosina que se encuentran en el interior celular, la fosforilación activa del receptor que actúa como una quinasa transmitiendo la señal de la insulina. El cromo iónico del torrente sanguíneo se encuentra unido a la transferrina (proteína del hierro) que actúa como sistema de transporte y almacenamiento del cromo en la sangre y pasa al interior celular. El complejo de cromo en forma metalada (unión a 4 Cr(III), holocromodulina) se une al receptor de insulina manteniéndose en forma activa y amplifica su actividad como quinasa. Cuando se reducen los niveles de insulina en la sangre, desaparece la señal, por lo que el receptor no actúa con la insulina ya que sus niveles bajaron, la cromodulina es expulsada de la célula y eliminada del organismo por la orina.²



6.2.4. Estados de deficiencia del cromo

La diabetes mellitus es un desorden metabólico caracterizado por una hiperglucemia y niveles bajos o ausencia total de insulina. No es una enfermedad única sino que se debe a un conjunto de manifestaciones clínicas y bioquímicas similares, son el resultado de factores genéticos y ambientales que interactúan entre sí mismos, por ello es un síndrome y no una enfermedad. El suplemento de cromo es esencial sobretodo en los diabéticos, ya que estos paciente presentan una mala asimilación de este suplemento, debido a que absorben mayores cantidades de cromo que los no diabéticos pero sufren mayores pérdidas por la orina.

Mediante varios estudios se demostró que proporcionar las cantidades adecuadas de cromo en la dieta diaria de pacientes con deterioro de la tolerancia a la glucosa o con diabetes, mejora el nivel de glucosa en sangre, de la insulina y los demás factores lipídicos. El mejoramiento nutricional del cromo y el suministro de insulina han disminuido los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, también se normalizaron los niveles de colesterol total, de las lipoproteínas de baja y alta densidad, de los triglicéridos, en los animales de laboratorio y en humanos. El aumento de cromo en pacientes deficitarios de cromo produce un aumento de HDL y una disminución de VLDL, por lo que es necesario para mantener los niveles óptimos de las lipoproteínas del colesterol en sangre. Los suplemento con cromo producen un aumento de la concentración de HDL, el cual es un importante factor negativo de riesgo de

enfermedades coronarias, el cromo cumple con la posible función en el control de la aterosclerosis.

El síndrome metabólico se debe a la conjunción de varias enfermedades o factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular o la diabetes mellitus, debido a el papel que desempeña el cromo en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos puede ser de gran ayuda en el tratamiento del síndrome metabólico. El cromo favorece la transformación de lípidos en glucosa que es captada y usada por las células, lo que produce la normalización de los niveles de colesterol y triglicéridos en sangre y combatir la obesidad.

Variaciones del cromo con la edad

En la diabetes que se establece a una edad avanzada, los niveles de insulina son normales o elevados, pero la acción de la hormona es deficiente. La concentración de glucosa aumenta también, y para combatir ese efecto se secretan mayores cantidades de insulina para combatirlo. Las concentraciones de cromo adecuados en condiciones fisiológicas disminuye la síntesis de insulina debido al aumento de la eficiencia o la actividad de la misma, gracias a eso la hiperinsulinemia desaparece y la concentración de glucosa en sangre se estabiliza a niveles normales. La intolerancia a la glucosa se puede prevenir teniendo una nutrición adecuada de cromo, al igual que se puede prevenir la diabetes que se establece durante la madurez.

La concentración de cromo en la orina y en la sangre varían con la edad, en personas mayores el cromo excretado por vía urinaria aumenta y el cromo en el suero disminuye. Las pérdidas en orina aumentan con la edad, debido a la reducción de la retención de cromo y la alteración de su metabolismo.

La concentración sanguínea de cromo es un parámetro indicativo de la ingesta dietética, cuando el cuerpo se expone a compuestos solubles del cromo trivalente. En los diabéticos los resultados analíticos indican que las concentraciones de cromo en orina y suero son significativamente menores que en los sanos, es decir, la absorción y utilización del cromo en personas sanas es mayor que en pacientes diabéticos. A través de estudios clínicos, las concentraciones de cromo en orina aumentan en el intervalo de personas mayores de 70 años respecto a los individuos de 60-70 años.

Mediante estudios en humanos se observo un descenso gradual de cromo en las diferentes partes del cuerpo (cabello, sudor, y suero sanguíneo). Los niños entre 1-4 años presentaron niveles en suero de 0,5-0,1 microgramos/litro, los jóvenes de 25-29 años 0,42-0,07 microgramos/litro, y entre 70-74 años 0,3-0,07 microgramos/litro. Se pueden producir pérdidas importantes de cromo en niños que han sufrido quemaduras importantes o diabetes.^{10,11}

6.3.-Efectos tóxicos del Cromo

El cromo tóxico en el aire puede proceder de:

Industrias que usan el cromo para las manufacturas.

Lugares de desechos peligrosos que contengan cromo.

Humo de los cigarrillos.

Hay una alta cantidad de trabajadores que se encuentran expuestos a altas concentraciones de cromo, la mayor probabilidad de exposición se encuentra en las industrias metalúrgicas y en las de curtido, en las que los trabajadores se encuentran expuestos a altas concentraciones de

romo en el aire. Para que se produjeran los síntomas respiratorios, los pacientes deberían haber estado en contacto con aire a concentraciones de cromo del orden de 60 veces la concentración considerada normal en el ambiente.

El aire que suele presentar menores concentraciones de cromo es el procedente de ambientes rurales y suburbanos:

Las áreas rurales presentan menos de 10 nanogramos/m³.

Las áreas urbanas presentan niveles del orden de 0 a 30 nanogramos/m³.

En zonas cerradas con fumadores, las concentraciones pueden ser de 10 a 400 veces más altas que al aire libre.

Exposición al cromo en la infancia:

No hay estudios que hayan investigado los efectos del cromo en niños, es probable que sufran efectos similares a los adultos, pero no se sabe si los niños son más susceptibles que los adultos a los efectos del cromo.

En lo referente al desarrollo, no hay estudios que hayan demostrado que el cromo produzca defectos en el nacimiento de los seres humanos. En algunos estudios de animales de laboratorio, se demostró que la exposición a dosis altas de cromo durante el embarazo, puede dar lugar a abortos, bajo peso del recién nacido, alteraciones en el desarrollo del esqueleto y del sistema reproductivo; los efectos pueden deberse en parte a la toxicidad del cromo sobre las madres.

Como disminuir la exposición al cromo:

Evitar el humo del tabaco, el cromo es un componente del humo del tabaco, se recomienda no fumar en espacios cerrados como el automóvil o el hogar para limitar la exposición de los familiares.

Evitar madera presurizada vieja, el uso de arsenito de cobre cromado se utilizó en el pasado, por lo que se puede reducir la exposición al cromo disminuyendo el contacto con la madera.

Limpieza de la ropa de trabajo, en lugares con alta exposición ocupacional, la ropa y otros artículos de trabajo pueden contener cromo, por lo que el lavado de ropa e higiene puede evitar exposiciones innecesarias.

La absorción de cromo en altas cantidades por vía oral se puede producir de distintas formas: Consumo de agua con altas concentraciones de cromo, ya sea en la bebida o realizando un baño en aguas residuales, los alimentos tienen bajas concentraciones de cromo que no suelen tener efectos tóxicos, si no han sido contaminados por otras fuentes de cromo como por ejemplo aguas contaminadas.⁸

6.3.1. Intoxicación aguda

Las manifestaciones agudas típicas del cromo se basan en una acción caústica directa. A partir de dosis bajas cercanas a los 500 microgramos puede comprometer la vida del individuo, por ejemplo: en personas con piel comprometida que entran en contacto con sustancias de cromo hexavalente, en pacientes con compromiso pulmonar severo que sufren un edema pulmonar al entrar en contacto con el cromo por vía inhalatoria.

Las manifestaciones agudas de intoxicación por compuestos de cromo pueden ser de diferentes tipos dependiendo de los sistemas a los que afecte:

-Nivel gastrointestinal: vómito, diarrea, dolor abdominal, hemorragia de tracto digestivo y lesión hepática que puede dar lugar a un fallo hepático.

-Nivel renal: insuficiencia renal aguda, necrosis tubular, y uremia que puede producir la muerte

-Nivel respiratorio: broncoconstricción aguda y en pocas ocasiones el asma alérgico.

-Nivel dérmico: dermatitis irritativa por la exposición persistente.

-Nivel cardiovascular: hipertensión severa y shock hipovolémico por pérdida de líquidos.

-Nivel nervioso: vértigo, convulsiones, alteración del estado de conciencia, y la muerte.

Hay casos de patologías típicas del cromo como la úlcera crómica, se inicia como una pápula que progresa dando lugar a una úlcera poco dolorosa, de bordes levantados y centros costrosos que penetran a tejidos profundos, comprometiendo el cartílago pero respetando el hueso.¹²

6.3.2. Intoxicación crónica

Las manifestaciones crónicas de la intoxicación por cromo son las mismas que en una intoxicación aguda, pero además se producen otras que solo pueden darse gracias a una suministro continuo como por ejemplo: cáncer, anemia hemolítica causada por toxinas o químicos.¹³

A través de estudios orales crónicos y subcrónicos de suministro de cromo trivalente (Cr_2O_3 , CrCl_3 y tripicolinato de $\text{Cr}(\text{III})$) se llegó a la conclusión de que el cromo trivalente no tenía efectos tóxicos a concentraciones similares a las de $\text{Cr}(\text{VI})$, mediante exámenes histológicos descubrieron que no hubo aumento en la incidencia de tumores, ni reacciones adversas, es decir, los compuestos de cromo trivalente son mucho menos tóxicos y no parecen causar los mismos problemas que el cromo hexavalente. La ingestión de $\text{Cr}(\text{VI})$ afecta principalmente al estómago, al intestino delgado (irritación y úlceras) y sangre (anemia).

En el caso de estudios de inhalación crónicos y subcrónicos, se realizaron diferentes tipos de exposiciones de $\text{Cr}(\text{III})$: introducción intratraqueal, inyección intrapleurales o implantación intrabronquial; ninguno de estos estudios informó sobre un aumento en la incidencia tumoral después de la exposición frente al $\text{Cr}(\text{III})$. Cuando los estudios de inhalación se realizaron con $\text{Cr}(\text{VI})$, los macrófagos obtenidos estaban en mayor cantidad que cuando el estudio se realizó con cromo trivalente, se debe a que depositaron partículas inhaladas en los alvéolos adyacentes a los conductos alveolares, que fueron fagocitadas por macrófagos intralveolares. En un estudio en el que se suministraron altas concentraciones de $\text{Cr}(\text{VI})$, se llegó a la conclusión de que se saturaron los mecanismos de depuración pulmonar, dando lugar a hiperplasia de células bronquialveolares con respuesta expumosa de macrófagos, granuloma de colesterol y en algunos casos carcinomas de células escamosas queratinizadas. El $\text{Cr}(\text{VI})$ mediante una serie de estudios se sugirió como probable agente etiológico en exceso de riesgo de cáncer en trabajadores del cromo, las altas exposiciones a $\text{Cr}(\text{VI})$ por vía inhalada producen: enrojecimiento de la mucosa nasal, irritación nasal (ulceración crónica y perforación del tabique nasal), cambios en el volumen espiratorio forzado, proteinuria.

En los estudios cutáneos se demostró que el cromo produce alergia, irritación y dermatitis de contacto. La dermatitis irritante primaria se debe a las propiedades citotóxicas directas del cromo, mientras la dermatitis alérgica de contacto es una respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmune. La dermatitis alérgica de contacto es una respuesta inmune mediada por

células que ocurre en dos pasos: Inducción, el cromo es absorbido por la piel y desencadena una respuesta inmune que es el segundo paso, llamado sensibilización.

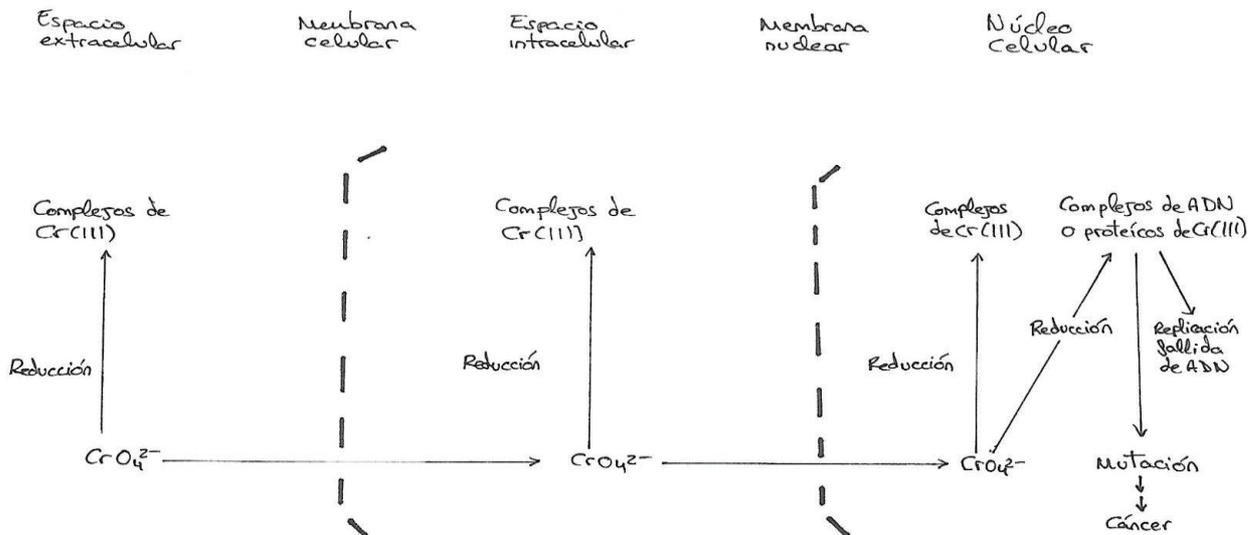
Cuando se entra en contacto con cromo por encima del umbral, se produce la sensibilización y se llegará a una dermatitis alérgica., que consiste en: eritema, hinchazón, pápulas, pequeñas vesículas, sequedad, descamación y fisuración.⁹

El sensibilizador de contacto más común en los varones de países industrializados es el cromo y está asociado a exposiciones ocupacionales a ciertos materiales y procesos: colorantes cromados, tintes cromados, baños de cromado, curtientes, cemento, conservantes de madera, agentes anticorrosivos, aceites lubricantes, humos de soldadura, materiales de limpieza, textiles y pieles. Tanto la solubilidad como el pH son los factores principales de los que dependen la respuesta alérgica del individuo, los compuestos de Cr (III) son alérgenos de contacto menos eficientes que el Cr (VI).³

Se estima que del 0,2% al 0,7% de la población europea son alérgicos al Cr (VI), aproximadamente de uno a tres millones de personas. Mediante encuestas en Dinamarca, se llegó a la conclusión de que el 45% de las alergias al cromo de los últimos diez años se deben a la exposición al cuero con altas concentraciones de Cr (VI).¹⁴

El cromo en el cáncer

El cromo trivalente en animales afecta a la estabilidad del ADN y es capaz de formar aductos en él, hay además otros compuestos que contienen cromo que también actúan sobre el ADN. El picolinato de Cr (III), produce daño cromosómico de 3 a 18 veces por encima de los niveles de control. El cromo trivalente se agrupa dentro del grupo III de la IARC (no clasificado como carcinógeno humano), la agrupación del cromo trivalente se debe a que los datos son inadecuados para determinar su potencial carcinogenicidad. El Cr (VI) como carcinógeno humano plantea problemas para determinar el potencial carcinógeno del Cr (III) , ya que es difícil saber la contribución del cromo trivalente en la incidencia del cáncer después de la exposición al cromo total, se debe a la dificultad para conocer el potencial carcinogénico del cromo trivalente por sí solo, debido a que se encuentra con el Cr (VI).



El Cr (VI) es considerado un carcinógeno humano y está clasificado en el Grupo I de la IARC, el cromato es capaz de transpasar fácilmente la membrana celular y la membrana nuclear, esta capacidad aumenta el potencial carcinogénico del cromo hexavalente, ya que

puede llegar al núcleo celular y allí reaccionar con el ADN y proteínas, impidiendo la replicación del ADN o modificando su estructura, lo que provoca mutaciones que pueden llevar a la formación de células tumorales.^{6,9}

Efectos del cromo en la espermatogénesis.

En animales macho de laboratorio se detectaron daño en espermatozoides y en el sistema reproductivo, debido a la alimentación con compuestos que contenían cromo hexavalente: niveles ambiguos de degeneración de las capas externas de los túbulos seminíferos, reducción o ausencia de espermatogénesis por túbulo, acumulación de células germinales en la etapa de espermatoцитos en reposo, recuento reducido de espermatozoides en el epidídimo y aumento del porcentaje de espermatozoides anormales.⁹

Contraindicaciones e interacciones de los suplementos de cromo

El tratamiento con cromo no se debe realizar con: pacientes que presenten hipersensibilidad frente a los componentes de la fórmula, pacientes con idiosincrasia (reacciones impredecibles que ocurren en raras ocasiones en un pequeño porcentaje de la población, es decir, respuesta anormal a un medicamento en la que no participa un mecanismo inmune) y pacientes con insuficiencia renal o hepática grave, ya que se ve alterado el metabolismo y eliminación del cromo.

Es prudente además controlar los tratamientos que aumenten los niveles de insulina, ya que al suministrar cromo, la necesidad de ésta disminuye. Si se mantuviera la concentración y aumentara la eficiencia podría provocar una hipoglucemia, se debe al efecto sinérgico de la hiperinsulinemia y a la mejora en la captación de glucosa al interior de las células gracias al factor de tolerancia a la glucosa.¹⁵

Agencia Química Europea (ECHA), liberación al medio

El cromo tiene muchos usos, la mayoría se centran en recubrimientos para la protección frente a la corrosión o el deterioro, ya sea en superficies metálicas, plásticas, o animales como el cuero, y a partir de su utilización en diversos ámbitos pueden pasar al medio. La liberación de cromo al ambiente puede deberse a procesos industriales (fabricación de manufacturas), uso de productos en interiores (detergentes), exteriores (materiales de construcción de metal), artículos complejos sin liberación prevista (electrodomésticos), productos con material basados en compuestos metálicos (joyas).

Legislación de contenidos máximos de cromo

Según la ISO 17075: 2007 se especifica un método para determinar el cromo (VI) en soluciones de cuero en condiciones definidas. El método descrito es adecuado para cuantificar el contenido de cromo (VI) en cueros de hasta 3 mg / kg. Encuestas en Alemania y Dinamarca demuestran que más del 30% de los objetos fabricados con cuero contienen más del límite permitido.

Los límites de exposición ocupacional del cromo en la Unión Europea: 2 mg/m³.¹⁶

7. CONCLUSIONES

El cromo es uno de los elementos de la tabla periódica que pertenece a los metales de transición, sus estados de oxidación más comunes son cromo metálico, cromo (+2), cromo (+3), cromo (+6) y en situaciones excepcionales se puede encontrar cromo (+4), cromo (+5). Los compuestos más comunes en la naturaleza son los conformados por los estados de oxidación más estables, el cromo trivalente es la forma típica del cromo en el planeta, se debe a la alta capacidad reductora del Cr (II) y la capacidad oxidante del Cr (VI) que favorecen el equilibrio hacia el Cr (III). La incorporación de cromo en las aleaciones o añadir una capa de éste sobre un metal impiden la corrosión, esta capacidad es muy usada en la industria para la protección de diferentes materiales metálicos frente al deterioro.

El cromo se incorpora al cuerpo humano por vía inhalada, oral o cutánea, las dos formas con las que el cromo es absorbido son el Cr (VI) y el Cr (III), el Cr (VI) traspasa mejor las membranas celulares que el Cr (III), por lo que si se suministra el primero habrá una mayor absorción que si fuera el segundo. La distribución del cromo varía dependiendo del estado de oxidación, el Cr (VI) traspasa fácilmente las membranas celulares por difusión, con el Cr (III) no pasa lo mismo, en las mitocondrias y el núcleo celular se reduce el Cr (VI) a Cr (III). La distribución sanguínea de cromo se encuentra equilibrada en niveles similares tanto en el plasma como en los hematíes, el Cr (VI) puede atravesar la membrana de los hematíes y se reduce en su interior. Los transportadores principales del cromo son la tranferina y en menor medida la albúmina. La acumulación en los órganos se produce en forma de compuestos de cromo con aminoácidos. Los principales almacenamientos de cromo en el cuerpo se encuentran en el pelo, los pulmones, el hígado y los riñones. La excreción de cromo se realiza de manera mayoritaria por vía urinaria, hay cantidades menores que se excretan a través de la bilis, la piel, el cabello, el sudor y las uñas.

La función principal del cromo en los humanos es la regulación del metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos, se debe a la cromodulina, un péptido de pequeño tamaño que favorece la acción de la insulina, gracias al cual se induce la disminución de los niveles altos de glucosa en sangre. En lo referente a los lípidos, la disminución de glucosa en el torrente sanguíneo provoca una reducción de los sustratos de la lipogénesis, lo que conlleva una mejora en el perfil lipídico como un aumento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Los niveles adecuados de cromo son un factor negativo frente a los estados prediabéticos y pacientes con Síndrome Metabólico. El efecto protector del cromo disminuye con la edad, y se debe a su menor concentración en edades más avanzadas, además hay otros individuos que presentan unas concentraciones de cromo disminuidas como los diabéticos o aquellos que hayan sufrido una gran cantidad de quemaduras.

La toxicidad del cromo varía dependiendo de los estados de oxidación, la capacidad carcinogénica del Cr (VI) está demostrada, en animales dan lugar a tumores en intestino, estómago y pulmones, mientras que en humanos se han detectado tumores en pulmones, seno paranasal, cavidad nasal; la capacidad del Cr (III) no está demostrada debido a la dificultad de realizar estudios sin exposición junto al Cr (VI), pero tiene menores efectos desestabilizadores del ADN por su incapacidad para traspasar las membranas de las células.

La alteración del material genético no es el único efecto tóxico del cromo, además el Cr VI sigue siendo más venenoso en lo referente a enfermedades no cancerígenas. El cromo puede

producir dermatitis de contacto, alergias e irritación, son efectos sobre la piel que se producen cuando entran en contacto con concentraciones por encima del umbral tóxico. El Cr (VI) puede dar lugar a patologías a nivel de los tractos respiratorios e intestinales como úlceras gastrointestinales o irritación nasal, además a nivel hematológico en contados casos se desarrolla una anemia hemolítica causada por químicos y tóxicas.

7. Bibliografía

1-Licenciada Marcela Licata. El cromo en la nutrición. Zonadiet.com. Disponible en: <https://www.zonadiet.com/nutricion/cromo.htm>

2-María Vallet (coord.), Juan Faus, Enrique Garcia-España, José Moratal, Capítulo 11.3. Cromo, Introducción a la Química Bioinorgánica, publicado en España, Editorial Síntesis, S.A., 2003, páginas 312-316.

3-M.D. Fernández Laboratorio de Bioquímica Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Cromo, Dirigido por: J.A.Cocho, J.F.Escanero, J.M. González de Buitrago, Elemento traza: Aspectos Bioquímicos, Analíticos y Bioquímicos, Comité Publicaciones de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC), Enero 1998, páginas 207-217.

4-Lenntech BV, Propiedades químicas del cromo-Efectos del Cromo sobre la salud-Efectos ambientales del Cromo. Disponible en: <https://www.lenntech.es/periodica/elementos/cr.htm#ixzz6PdRGKHe4>

5-Catherine E. Housecroft y Alan G. Sharpe, Capítulo: 21.7 Grupo 6: Cromo, Equipo de producción: Jose Antonio Clares, Tini Cardoso, Equipo de edición: Miguel Martín-Romo, Marta Caicoya, Química Inorgánica, Segunda Edición, Editorial Pearson Educación S.A., Fecha de publicación: 2006, páginas 606-609.

6-Wolfgang Kaim y Brigitte Schwederski, Capítulo 17.8 Chromium as Chromate (VI), Equipo revisor: Ginya Adachi, Ken Poeppelmeier, Equipo Editorial: Gerd Meyer, Akira Nakamura, Bioinorganic Chemistry: Inorganic Elements in the Chemistry of Life An Introduction and Guide, Editorial Wiley, Fecha de publicación: Abril 1997, páginas 346- 347.

7-Lothar Beyer y V. Fernández Herrero, Capítulo 13.3. Grupo 6 (Cr,Mo,W), Química Inorgánica, Editorial: Editorial Ariel, Fecha de publicación impresa 01/01/2004, páginas 400-402.

8- DEPARTAMENTO DE SALUD Y SERVICIOS HUMANOS de los EE.UU, RESUMEN DE SALUD PÚBLICA, Cromo, ATSDR en Español, Septiembre 2012, Disponible en:

https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs7.html

9- EPA, TOXICOLOGICAL REVIEW OF TRIVALENT CHROMIUM (CAS No. 16065-83-1), August 1998, U.S. Environmental Protection Agency.

10- Ana Alvarado-Gámez, Rigoberto Blanco-Sáenz, Erick Mora-Morales, El cromo como elemento esencial en los humanos, Revista costarricense de ciencia médica vol.23 n.1-2 San Jose Jun.2002. Disponible en:

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0253-29482002000100006&lng=en&nrm=iso

11- Jesús Roca, Martes 10 de enero de 2012, El cromo y el síndrome metabólico, Disponible en: <http://jesusroca.blogspot.com/2012/01/>

12- Jairo Téllez Mosquera M.D., Cromo en Urgencias Toxicológicas, Disponible en:

<https://encolombia.com/medicina/guiasmed/u-toxicologicas/cromo/#:~:text=Manifestaciones%20cl%C3%ADnicas%20de%20la%20intoxicaci%C3%B3n%20aguda%3A&text=A%20nivel%20gastrointestinal%20las%20sales,puede%20progresar%20a%20falla%20hep%C3%A1tica.>

13- Anemia hemolítica causada por químicos y tóxicos, Disponible en:

<https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000590.htm>

14- Denmark prepared a restriction report on chromium VI in leather articles:

https://echa.europa.eu/documents/10162/23665416/rest_cvi_leather_information_note_10744_en.pdf/f03030f4-eb9f-7f6b-5a99-6d0f7172e9d3

15- Cromo, Contraindicaciones del cromo, Disponible

en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-cromo-a12cx+m1>

16- Agencia Química Europea, Annex XV report, Proposal for a restriction, Danish Environmental Protection Agency, Disponible en:

<https://echa.europa.eu/documents/10162/477b4727-e5fc-75da-ccd9-b8bcc2d2b7dd>