



# Trastornos a la salud inducidos por cromo y el uso de antioxidantes en su prevención o tratamiento

[Disorders induced by chromium to health and the use of antioxidants in the prevention or treatment]

Sergio L. Becerra-Torres<sup>a\*</sup>, César Soria-Fregozo<sup>a</sup>, Fernando Jaramillo-Juárez<sup>b</sup>, José L. Moreno-Hernández-Duque<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Psicobiología y Biología Molecular, Departamento de Ciencias de la Tierra y de la Vida, Centro Universitario de los Lagos. Universidad de Guadalajara. Lagos de Moreno, Jalisco, México.

<sup>b</sup>Laboratorio de Toxicología, Departamento de Fisiología y Farmacología, Centro de Ciencias Básicas. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Aguascalientes, Aguascalientes, México.

<sup>c</sup>Laboratorio de Instrumentación, Departamento de Química, Centro de Ciencias Básicas. Universidad Autónoma de Aguascalientes. Aguascalientes, México.

\* E-mail: [lucibecerratorres@hotmail.com](mailto:lucibecerratorres@hotmail.com)

## Abstract

The cell maintains a constant balance of redox processes, thus preserving regulating the balance between pro-oxidant production and antioxidant defense systems. Disruption of this balance leads to oxidative stress state which is characterized by increased levels of free radicals, leading to damage or cell death. Oxidative stress is associated with the pathogenesis of various diseases. In this regard, the evidence shows the oxidizing capacity of heavy metals, including chromium. However, this event can be regulated by nucleophilic nature substances which prevent or reverse the respective disorders. In this context, when the capacity of cellular response against the action of reactive oxygen species is suppressed, the intake of products that help keep the respective functional integrity is indispensable. Already reported some beneficial effects of antioxidants on the functional alterations promoted by heavy metals. The intent of this review is to summarize the scientific ability of chromium to induce pathology in different organ systems and the ability of some antioxidants to prevent or reverse this quality.

## Resumen

La célula mantiene un balance constante de procesos de óxido-reducción, preservando así la regulación del equilibrio entre la producción de pro-oxidantes y los sistemas de defensa antioxidante. La alteración de este balance provoca un estado de estrés oxidativo, el cual se caracteriza por un aumento en las concentraciones de radicales libres, causando daño o muerte celular. El estrés oxidativo está asociado con la patogénesis de diversas enfermedades. Al respecto, la evidencia científica exhibe la capacidad oxidante de los metales pesados, incluyendo el cromo. Sin embargo, este evento puede ser regulado por sustancias de índole nucleofílico las cuales previenen o revierten los trastornos respectivos. En este contexto, cuando se reprime la capacidad de respuesta celular contra la acción de las especies reactivas de oxígeno, se hace indispensable la ingesta de productos que ayudan a mantener la integridad funcional respectiva. Ya han sido reportados los efectos benéficos de algunos antioxidantes sobre las alteraciones orgánicas promovidas por los metales pesados. La intención de esta revisión científica es mostrar la habilidad del cromo para inducir patologías en diferentes sistemas orgánicos, así como la capacidad de algunos antioxidantes para prevenir o revertir dicha cualidad.

**Keywords:** chromium; metals; oxidative stress; toxicity.

**Palabras Clave:** cromo; estrés oxidativo; metales; toxicidad.

### ARTICLE INFO

Received | Recibido: February 19, 2014.

Received in revised form | Recibido en forma corregida: March 29, 2014.

Accepted | Aceptado: April 3, 2014.

Available Online | Publicado en Línea: April 12, 2014.

Declaración de Intereses | Declaration of interests: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Financiación | Funding: no.



This is an open access article distributed under the terms of a Creative Commons Attribution-Non-Commercial-No Derivative Works 3.0 Unported Licence. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>) which permits to copy, distribute and transmit the work, provided the original work is properly cited. You may not use this work for commercial purposes. You may not alter, transform, or build upon this work. Any of these conditions can be waived if you get permission from the copyright holder. Nothing in this license impairs or restricts the author's moral rights.

Este es un artículo de Acceso Libre bajo los términos de una licencia "Creative Commons Atribución-No Comercial-No trabajos derivados 3.0 Internacional" (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.es>) Usted es libre de copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra bajo las condiciones siguientes: **Reconocimiento**. Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciador (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra). **No comercial**. No puede utilizar esta obra para fines comerciales. **Sin obras derivadas**. No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra. Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra. Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.

## INTRODUCCIÓN

Los metales pesados son elementos que se producen de manera natural. Estas sustancias son de peso atómico alto y su densidad es mayor que la del agua. Debido a su empleo intensivo, este grupo de agentes se encuentra ampliamente distribuido (Tchounwou et al., 2012). Su aplicación es de tipo industrial, doméstico, agrícola, alimenticio, tecnológico y médico (Tchounwou et al., 2012; Shukla y Pandey, 1985). Además, el grado de toxicidad, observado entre sus integrantes, es variado (Takeda et al., 1989), cualidad dependiente del tipo de metal, de la dosis, de la vía de administración, así como del tiempo de exposición (Barbier et al., 2005).

Por otra parte, los metales son esenciales para el óptimo funcionamiento del organismo. De los veintitrés elementos conocidos, como parte del funcionamiento fisiológico en los humanos, doce son metales; sin embargo, la exposición excesiva a estos nutrientes puede derivar en la ocurrencia de diversos tipos de patologías (Farina et al., 2013).

Los metales pesados son considerados venenos sistémicos. El arsénico, el cadmio, el cromo, el plomo y el mercurio son los de mayor interés para el rubro de la salud, aun en condiciones de baja exposición (Tchounwou et al., 2012). Se ha reportado que, en cantidades traza, son capaces de provocar alteraciones a la salud, siendo la ingestión y la inhalación las formas más comunes de ingreso en el organismo (Islam et al., 2007). Por ejemplo, el mercurio y el plomo, vía estrés oxidativo, provocan hipertensión tanto en humanos como en animales, afectando así las funciones endoteliales (Vassallo et al., 2011). Por su parte, metales como cromo, cadmio, níquel y arsénico inducen apoptosis mediante la generación de especies reactivas de oxígeno, acumulación de calcio y desregulación de bcl-2. Específicamente, el cadmio promueve la expresión de metalotioneinas, por lo cual la célula puede sufrir apoptosis o necrosis (Rana, 2008).

También se ha observado la afinidad significativa que presentan algunos metales por los grupos sulfhidrilos de las proteínas; esta condición favorece la inactivación de diferentes enzimas, así como de algunos antioxidantes que

contienen sulfuro en su estructura, lo cual se manifiesta como una disminución de la capacidad antioxidante y, en consecuencia, un incremento del estrés oxidativo. Se ha planteado que el mercurio sustituye, en las metalotioneinas, al zinc y al cobre, reduciendo así la efectividad de las metaloenzimas (Houston, 2011).

Además, se conoce que el cadmio y el plomo afectan funciones endócrinas, mediante el bloqueo de acuaporinas y la interferencia con las funciones esenciales de cationes tales como el magnesio y el zinc (Ciesielski et al., 2012; Flora et al., 2012; Matovič et al., 2011; Fowler, 2009).

La ciencia ha demostrado la hipersensibilidad que el organismo manifiesta al contacto con algunos metales. Por ejemplo, los iones liberados de superficies cubiertas con plata se acumulan en los lisosomas, hecho que disminuye la viabilidad de los macrófagos e induce respuestas pro-inflamatorias (Locht et al., 2011). De la misma forma, los efectos de la instalación intratraqueal de aglomerados de cuarzo y dióxido de titanio en el ratón provoca inflamación de las vías aéreas al contacto con estos metales (Roursgaard et al., 2011). Otro estudio reciente reveló la presencia de pseudotumores necróticos causados por la prótesis total de cadera tipo metal-metal, como resultado de una reacción de hipersensibilidad a iones metálicos como níquel, cobalto y cromo, los cuales son liberados en este tipo de prótesis (Makis et al., 2011). Otros estudios científicos demuestran que los metales pesados son tóxicos y carcinogénicos (Valko et al., 2005).

Asimismo, está ampliamente reportado que diferentes metales de transición como zinc, fierro, cobre, cobalto, y manganeso participan en varias vías metabólicas y de señalización (Valko et al., 2005).

Por tanto, los metales son elementos naturales indispensables para la existencia humana, aunque la exposición a éstos o su uso inapropiado sean la causa de algunos trastornos a la salud. En el presente trabajo se abordarán aquellos aspectos relevantes del cromo respecto de los trastornos que genera a nivel hepático, renal, neurológico y su efecto carcinogénico, así como la capacidad que poseen algunos antioxidantes para prevenir o revertir el daño inducido por este metal.

---

## DESARROLLO

---

### Cromo

El cromo abunda en la corteza terrestre y exhibe varios estados de oxidación (0, +2, +3, y +6) (Bridgewater et al., 1994), siendo los de mayor relevancia el de forma trivalente (Cr III) y el de forma hexavalente (Cr VI). Estas dos formas están altamente distribuidas en el medio ambiente como resultado de diversas actividades antropogénicas (Mishra et al., 2010; Megharaj et al., 2003), así como por la ocurrencia geogénica (Pal et al., 2005). El cromo es uno de los contaminantes ambientales más importantes, pues promueve una amplia variedad de manifestaciones de toxicidad.

El Cr III es un nutriente esencial (O'Flaherty et al., 2001), participa en procesos indispensables para la supervivencia de la célula y es requerido en el metabolismo normal de carbohidratos y lípidos (Pei-Hui et al., 2005), así como en la estabilización de proteínas y ácidos nucleicos (Pas et al., 2004).

Por su parte, el cromo hexavalente (Cr VI) y sus compuestos derivados son intensamente utilizados en la industria (Xiao et al., 2013), pues este agente abunda en algunas sustancias de tipo comercial (Balakrishnan et al., 2013). Se acepta que el Cr VI posee una alta capacidad de causar enfermedades en el ámbito laboral, incluyendo algunos tipos de cáncer en las personas expuestas (Xiao et al., 2013). El Cr VI es la forma tóxica y reactiva, característica que se asocia con eventos de estrés oxidativo (Velma y Tchounwou, 2013), pues es acarreado activamente hacia el interior de la célula mediante los sistemas de transporte propios del fosfato y del sulfato (Slade et al., 2005), debido a su simetría tetrahedral. En el interior de la célula el Cr VI es reducido a Cr V; esta forma posee capacidad para reaccionar con moléculas circundantes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, generándose, subsecuentemente, radicales hidroxilo (•OH) vía activación de la reacción de Fenton (Chwastowski y Koloczec, 2013). La reducción del Cr VI hasta Cr III resulta en la formación de especies reactivas de oxígeno las cuales pueden generar daño oxidativo (Manerikar et al., 2008).

El primer mecanismo de toxicidad del cromo es la oxidación de proteínas. Esto fue corroborado

al observarse un incremento en las concentraciones celulares de carbonilos de proteína, treinta minutos después de la exposición al metal (Sumner et al., 2005). En este contexto, está ampliamente demostrado el hecho de que el cromo provoca citotoxicidad (Bagchi et al., 2001), evento que deriva en la ocurrencia de diferentes trastornos de salud, tales como hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad y, dependiendo del grado y la vía de exposición, de trastornos derivados del efecto sinérgico de algunas de estas patologías.

### Hepatotoxicidad provocada por cromo

En múltiples publicaciones se ha concluido que el Cr VI es un xenobiótico potencialmente tóxico para el hígado. La exposición ocupacional y ambiental a compuestos de cromo es causa de alteraciones del funcionamiento hepático. Al respecto, estudios recientes demostraron que una sola dosis de dicromato de potasio, equivalente a 10 mg/kg de peso corporal, resultó en una reducción significativa de las funciones de marcadores antioxidantes como la superóxido dismutasa y el glutatión, así como en un incremento significativo en las concentraciones de marcadores de peroxidación lipídica, malondialdehído y grupos carbonilo de tipo proteicos (Balakrishnan et al., 2013). En otro estudio se observó que la exposición al cromo provocó una disminución significativa de moléculas antioxidantes de tipo no enzimático como el glutatión, tioles no proteicos, vitamina C, así como de las actividades de las enzimas antioxidantes glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. Además, se observó un incremento en las concentraciones de biomarcadores de daño hepático (aminotransferasas plasmáticas, actividades de lactato deshidrogenasa y bilirrubina). La histología respectiva evidencia el hecho de que el cromo provoca hemorragia, infiltración de leucocitos y necrosis (Soudani et al., 2013). Otro estudio sugiere que el Cr VI es capaz de estimular la aparición de apoptosis (Pan et al., 2012). También se ha comprobado que la hepatotoxicidad provocada por este agente se revela mediante su acumulación en el tejido hepático, aunado a la disminución significativa de la concentración de

grupos sulfhidrilo no proteicos y al incremento en los niveles de peroxidación lipídica (Boşgelmez et al., 2008).

De igual manera, se sugiere que el cromo es un agente hábil para inducir daño tisular. En un estudio experimental se utilizó una línea celular hepática (Hep G2) para investigar los efectos causados por el Cr VI; se examinaron parámetros como la morfología celular, organización del citoesqueleto, número de células viables y volumen celular promedio. Los resultados indicaron un efecto citotóxico agudo y la pérdida de viabilidad de hepatocitos (Dartsch et al., 1998).

### Nefrotoxicidad provocada por cromo

Numerosos estudios demuestran que el cromo causa efectos nefrotóxicos desde el punto de vista bioquímico, estructural y funcional. El cromo es un xenobiótico de acción sistémica, mientras que el Cr VI es mil veces más tóxico que el Cr III (Zhang y Jin, 2006). El riñón es uno de los órganos blanco que sufre mayor daño en condiciones de exposición a este agente. De hecho, es el primer órgano blanco de la toxicidad promovida por metales (Barbier et al., 2005). Por lo que se ha planteado que la nefrotoxicidad asociada al cromo ocurre mediante mecanismos de lesión oxidante y es considerado como un potente nefrotóxico en humanos y animales (Parveen et al., 2009).

En un estudio realizado con dicromato de sodio se obtuvieron resultados que exhiben el grado de nefrotoxicidad inducida por éste. La toxicidad varió con la vía de administración; cuando esta sustancia se inyectó subcutáneamente (s.c.) produjo un alto número de alteraciones en el riñón, mientras que este evento fue menor cuando se inyectó por vía intraperitoneal (i.p.). Los autores señalaron que el cromo causa proteinuria severa en forma progresiva, seguida por poliuria y glucosuria, alcanzando sus concentraciones máximas tres días después del tratamiento en el grupo s.c., mientras que en el grupo i.p. se produjo proteinuria menor sin glucosuria (Kim y Na, 1991).

De la misma manera, se ha visto que las células epiteliales renales son diez veces más sensibles al tratamiento con Cr VI, en

comparación con las células epiteliales del hígado, *in vivo*. Consecuentemente, la pérdida de viabilidad celular estuvo asociada a su desprendimiento y a la marcada reducción de fibras intracelulares que contienen actina F. Además, se reportó que a altas concentraciones de cromo, el volumen celular disminuyó debido al fenómeno lítico (Dartsch et al., 1998).

Los trastornos renales provocados por el cromo han sido estudiados mediante la valoración de marcadores de toxicidad; tales como, la alteración histológica, la concentración de creatinina en suero, el nitrógeno ureico en sangre, el aclaramiento de creatinina, la proteinuria, la actividad de la glutatión peroxidasa en plasma, así como la excreción urinaria de la N-acetil- $\beta$ -d-glucosaminidasa (Molina-Jijón et al., 2012). También se han medido las actividades de diferentes enzimas, entre las que se encuentran la dipeptidil aminopeptidasa IV (Becerra T et al., 2008), la gamma glutamil transpeptidasa y la aminopeptidasa de alanina (Becerra-Torres et al., 2009a).

En este contexto, un estudio reciente comprobó el daño renal provocado por cromo, en ratas. En éste se observó un incremento significativo de las concentraciones de malondialdehído, glutatión y óxido nítrico, a la vez que los estudios histológicos mostraron la infiltración de células mononucleares, necrosis y congestión vascular (Soudani et al., 2011).

También, se ha demostrado que una sola inyección de cromo (15 mg/kg de peso corporal) es suficiente para inducir peroxidación lipídica en forma sistémica, asociándose con una disminución del aclaramiento de sustancias marcadoras del funcionamiento renal como lo son el ácido paraaminohipúrico y la inulina, con lo cual quedó de manifiesto el efecto depresor que indujo el metal sobre el funcionamiento del riñón (Becerra-Torres et al., 2009b). Igualmente, algunos resultados experimentales estipulan que diferentes sustancias nefrotóxicas afectan la membrana de borde en cepillo del túbulo proximal. Se ha sugerido que la nefrotoxicidad causada por el dicromato de potasio puede ser provocada, en parte, por su influencia en el funcionamiento del túbulo proximal (Fatima et al., 2005).

De igual modo, se ha descubierto que el transporte de hidróxido de acetato de cromo a través de la membrana plasmática celular, así como de la membrana mitocondrial, deriva en apoptosis, necrosis y muerte celular en fibroblastos primarios humanos (Rudolf y Cervinka, 2005). Asociada a otras alteraciones, ha ocurrido apoptosis en tejidos circundantes a implantes metálicos de cadera. En esta perspectiva, se sabe que el cromo III es tóxico a altas concentraciones y puede provocar muerte celular. Por ello, los macrófagos expuestos a este elemento sufren apoptosis de manera significativa después de veinticuatro horas de la exposición, pero a las cuarenta y ocho horas ocurre necrosis (Catelas et al., 2005; Huk et al., 2004).

Existen varios estudios que demuestran el daño selectivo del cromo a la sección contorneada de los túbulos proximales (Barrera et al., 2003; Pedraza-Chaverri et al., 1995; Berry et al., 1978; Franchini et al., 1978; Evan y Dail, 1974), así como la inducción de necrosis aguda establecida en los túbulos renales (Barrera et al., 2003; Franchini et al., 1978). Otro estudio reporta que la actividad de las enzimas de la membrana de borde en cepillo y el transporte del fósforo inorgánico disminuyen significativamente después de la administración de  $K_2Cr_2O_7$  (15 mg/kg de peso corporal), habiendo recobrado sus valores normales ocho días después de la administración (Fatima et al., 2005).

En resumen, el Cr III y el Cr VI son elementos que se acumulan selectivamente en el túbulo contorneado proximal donde, a altas concentraciones, inducen necrosis tubular aguda (Weeden y Qian, 1991) y afectan el funcionamiento general del riñón.

### **Neurotoxicidad provocada por cromo**

El acervo científico contiene algunos estudios importantes acerca de la ocurrencia de eventos clínicos en los que se observa una constante: la exposición de las personas a metales pesados, así como la consecuente aparición de neuropatías. En este ámbito, el diagnóstico clínico respectivo es excesivamente variable en cuanto a la sintomatología se refiere. Sin embargo, el número de investigaciones científicas es reducido acerca de los efectos que los metales pesados ejercen

sobre el sistema nervioso, pero es basto para alertar a los trabajadores de la salud respecto de las acciones pertinentes a efectuar dado el incremento del uso de estas sustancias en una población creciente, la cual demanda satisfactores inmediatos de forma logarítmica. Algunos antecedentes señalan el hecho de que los metales pesados son capaces de generar algunos síndromes de tipo neurológico (Farina et al., 2013; Shribman et al., 2013). Se sabe que la exposición a la polución aérea en ciertas ciudades está íntimamente ligada a la ocurrencia de trastornos tales como el déficit cognitivo y olfativo, el estrés oxidativo, la neuroinflamación y la neurodegeneración, en la que se incluye la hiperfosforilación de la proteína Tau, así como la difusión de placas amiloides (Calderón- Garcidueñas et al., 2013).

También, se ha probado que la metalosis observada después de una artroplastia de cadera con una prótesis de aleación de cobalto-cromo, genera perturbación sensorial progresiva, pérdida de audición, así como hipotiroidismo (Attarian, 2011; Ikeda et al., 2010).

A pesar del reporte de varios casos de poli-neuropatía asociada a la exposición a metales propios de la artroplastia, esta condición nunca ha sido el foco de atención de la investigación clínica.

En otro caso, luego de una artroplastia, una mujer sufrió neuropatía, una biopsia de su nervio sural indicó la aparición de axonopatía. Se demostró que, luego de un cambio de artroplastia, disminuyeron sus concentraciones de cobalto y cromo en sangre y mejoraron sus síntomas (Ikeda et al., 2010).

Se ha visto que el Cr VI provoca disminución de la actividad motora en ratas albinas Wistar, lo cual podría constituirse como un evento indicador de neurotoxicidad asociada a este agente (Diaz-Mayans et al., 1986).

Las alteraciones causadas por los metales pesados también abarcan aspectos de índole psiquiátrico. Se ha investigado que, en personas expuestas a este grupo de xenobióticos, es necesaria la implementación de una variedad de estudios psicométricos detallados debido a que tal exposición puede afectar la capacidad del funcionamiento del sistema nervioso (Sjögren et al.,

1990). No se debe soslayar el hecho de que la industrialización a la que están siendo sometidas algunas ciudades puede provocar neuropatías de tipo ocupacional (Liu et al., 2012).

### Cáncer provocado por cromo

En términos genéricos, los metales potencialmente peligrosos para el humano son: arsénico, cadmio, cromo, plomo, mercurio y níquel. Lo más importante, dado el incremento en la incidencia de diversas patologías provocadas por los metales, es el saber que algunos de estos agentes promueven alteraciones en el ADN. El Cr VI es un carcinógeno humano de relevancia. Los mecanismos mediante los cuales el cromo induce mutagenicidad y carcinogenicidad aún no están dilucidados. Sin embargo, se ha establecido una correlación directa entre la exposición a metales y cambios aberrantes en factores genéticos y epigenéticos. Esta correlación puede proveer un mejor entendimiento acerca de las modificaciones sufridas en el ADN ante el estímulo correspondiente (Koedrich et al., 2013). Se ha observado que algunos complejos de Cr VI causan daño oxidativo al ADN en ausencia de agentes reductores y, en contraparte, la estabilización de este xenobiótico por medio de ligandos biológicos que incluyen carbohidratos, glicoproteínas y derivados del ácido cítrico (Bartholomäus et al., 2013).

Algunos estudios epidemiológicos sugieren que la exposición ocupacional a partículas de soldadura incrementa el riesgo de contraer cáncer de pulmón por causa de su contenido de cromo y níquel. Al respecto, se ha realizado la hipótesis que estas partículas actúan como promotores tumorales; inclusive, se ha observado que favorecen la multiplicidad celular incontrolada en diferentes zonas del pulmón, *in vivo* (Zeidler-Erdely et al., 2013).

Asimismo, se ha demostrado, en pacientes con carcinoma en la vesícula biliar, una disminución significativa en las concentraciones de selenio y zinc en tejidos, bilis y suero, pero también un incremento en las concentraciones de cromo, cadmio, plomo y cobre, lo cual dilucida una estrecha relación entre la ocurrencia de cáncer en

la vesícula biliar y la presencia o alta concentración de este grupo de metales (Basu et al., 2013).

En tanto, la exposición crónica al cromo y al níquel es suficiente para incrementar la incidencia de cáncer de cabeza y cuello (CCC). La evidencia científica pone de manifiesto que las concentraciones de estos tóxicos en muestras de sangre de personas fumadoras, expuestas ocupacionalmente, fueron más altas que aquellas de personas no fumadoras y en condiciones de no exposición ( $P < 0.001$ ). Las personas fumadoras y expuestas presentaron la asociación más significativa con CCC. Los resultados de esta investigación sugieren que el cromo y el níquel ejercen un rol preponderante en la activación del mecanismo que detona el comienzo del CCC (Khlifi et al., 2013).

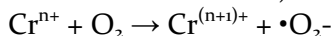
Por otra parte, el Cr VI inhalado promueve daño al pulmón así como enfermedades de índole pulmonar. Una hipótesis que explica la causa de esta patología es que el cromo inhibe la inducción de la expresión de genes citoprotectores, pues se ha observado que las cantidades de ARNm para hemooxigenasa-1 disminuyeron veintidós días después de la instilación nasal de dicromato de potasio, en ratones C57BL/6 (O'hara et al., 2006).

Del mismo modo, numerosos estudios han examinado la asociación entre la exposición a los metales pesados y el cáncer de pulmón. Sin embargo, la experimentación acerca de la patología celular provocada por estos elementos es muy limitada. Por ejemplo, se han explicado los mecanismos mediante los cuales el cromato puede inducir daño oxidativo. Su reducción, ejercida por moléculas de interés biológico, induce el rompimiento del ADN. Estos mecanismos incluyen la reacción de Fenton, la cual involucra altos estados de oxidación de complejos de cromo de la manera siguiente:

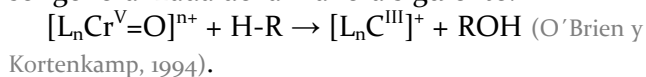
$\text{Cr}^{(n-1)+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \cdot\text{OH} + \text{OH}^- + \text{Cr}^{n+}$ , siendo partícipes los estados de oxidación V o IV.

También se ha estudiado que los tiolatos son poderosos generadores de radicales superóxido y que, en condiciones anaeróbicas, pueden involucrarse en reacciones de abstracción de H. Existen rutas dependientes de cromo hacia el superóxido,

una mediada por el tiol y la otra por una vía de alto estado de oxidación, como sigue:



Así, el cromo puede oxidar al ADN por una reacción de transferencia de oxígeno que puede ser generalizada de la manera siguiente:



Se ha comprobado que el Cr VI no interactúa con el ADN, más bien son sus metabolitos intermediarios y los radicales libres que se generan en el proceso de reducción respectivo los que causan daño oxidativo, lo cual se traduce en lesiones al ADN, constituyéndose esto como una de las fases críticas en la inducción de carcinogénesis causada por cromo. La oxidación puede ocurrir en el azúcar desoxirribosa lo que provoca un rompimiento de la cadena del ADN o en las bases del ácido nucleico y genera lesiones de tipo oxidativo (Slade et al., 2005).

Se ha visto que no solo el Cr VI puede causar daño celular, también el Cr III es capaz de convertirse en un elemento de interés patológico. Esta forma de cromo tiene un impacto en la topología del ADN y consecuentemente en los procesos que conducen hacia el crecimiento y la proliferación celular. Ya que el Cr III se acumula de manera relevante en el interior de la célula, esto podría potenciarlo como un agente mutagénico y carcinogénico cuando sean inadecuados tanto la ingesta como el grado de exposición a éste (Plaper et al. 2002).

## Antioxidantes

En los sistemas biológicos se han establecido procesos cuyas características conforman fehacientemente eventos surgidos de una dualidad cuyos integrantes expresan, invariablemente, acciones en sentido contrario ejecutadas entre sí, manifestándose esto como un proceso necesario de adaptación interminable y dinámico, tendiente siempre al equilibrio o estabilidad estructural respecto de un entorno estresante para uno de los componentes y complementario para el otro. A través del tiempo y mediante procesos evolutivos, por demás complejos, los entes orgánicos han podido alcanzar y mantener la homeostasis necesaria para poder llegar a ser. Sin

embargo, esta homeostasis ha sido socavada por factores o sustancias de índole desequilibrante, inclusive la capacidad celular de respuesta al estrés puede ser rebasada bajo condiciones específicas. Cuando esto ocurre, en el sistema orgánico se activan mecanismos de regulación proclives a alcanzar un estado de control lo que a veces se logra, pero otras no.

En la naturaleza existen agentes tanto de tipo nucleofílico como de tipo electrofílico. Los representantes del primer grupo comprometen su propia integridad al proveer estabilidad a los del segundo grupo, disminuyendo la reactividad de éstos y protegiendo de esta manera a las biomoléculas.

En efecto, los antioxidantes son sustancias o agentes de tipo nucleofílico que protegen o previenen contra las acciones de los oxidantes sobre los sistemas biológicos. En contraparte, los metales pesados causan deterioro oxidativo de biomoléculas al ser iniciadores de reacciones en cadena mediadas por radicales libres, resultando generalmente en peroxidación lipídica y en oxidación de proteínas y de ácidos nucleicos como el ADN y el ARN (Flora et al., 2013).

Está comprobado que el cromo causa patologías de tipo ocupacional, así como efectos carcinogénicos en humanos. De la misma manera, se reporta una amplia variedad de antioxidantes los cuales han sido utilizados para curar o paliar algunos trastornos a la salud provocados por algunos compuestos de cromo o de otros metales. Por ejemplo, se ha descubierto que la vitamina C es un potente antioxidante. Esta sustancia es esencial para el desarrollo y mantenimiento del tejido conectivo. Desempeña también una importante función en el desarrollo de los huesos, así como en la activación de varias funciones metabólicas. Es relevante la observación de que este antioxidante activa el funcionamiento de la vitamina B incluyendo la conversión del colesterol en ácidos biliares y la del triptófano en serotonina. De igual modo, la vitamina C participa en procesos de protección del sistema inmune y en la disminución de reacciones alérgicas severas. También promueve efectos significativamente benéficos respecto de enfermedades como el cáncer, arterioesclerosis,

diabetes, así como de patologías de tipo degenerativo (Chambial et al., 2013). Además, esta molécula manifiesta un efecto protector contra el daño mitocondrial y la pérdida de viabilidad celular ejercidos por el Cr VI (Xiao et al., 2013). También manifiesta un efecto quimioprotector contra el fallo renal agudo y la disfunción de la membrana de borde en cepillo en ratas (Fatima y Mahmood, 2007).

Por otra parte, hemos reportado que el flavonoide quercetina es una sustancia de interés por sus efectos promotores de la salud. En ese estudio se observó que una sola dosis de cromo resultó en un incremento de la peroxidación lipídica a nivel sistémico, así como en una disminución del aclaramiento de sustancias marcadoras del funcionamiento renal. En este caso, el tratamiento con quercetina derivó en una protección y prevención contra los efectos observados (Becerra-Torres et al., 2009b).

Otro antioxidante de efectos relevantes es la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), un componente importante en la dieta del humano y considerado el antioxidante liposoluble más efectivo encontrado en los sistemas biológicos. Esta molécula reacciona con radicales superóxido (Traber y Atkinson, 2007) y es muy usada como agente terapéutico en el tratamiento de varios desórdenes asociados con el daño oxidativo, ya que puede disminuir la peroxidación lipídica inducida por metales pesados como el dicromato y, por ende, se comporta como un agente protector del organismo (Arreola-Mendoza et al., 2009; 2006). Se ha observado que esta molécula revierte los efectos oxidativos del cromo en el riñón y en el hígado (Balakrishnan et al., 2013). También, se ha visto que la exposición al cromo está asociada con la disminución de células germinales y del diámetro de los túbulos seminíferos en ratas y que la administración oral simultánea de vitamina E (50 mg/kg/día, durante 26 días) resulta en una disminución del daño oxidativo, así como en la restauración de las actividades testiculares (Chandra et al., 2010).

Otro reconocido antioxidante es el glutatión. La mitigación de los efectos de algunos metales depende de la presencia de antioxidantes como el glutatión, el cual es el tiol no proteínico más

abundante a nivel intracelular, cuya función central es el mantenimiento del estado redox celular mediante su interacción con radicales libres generados durante procesos de estrés oxidativo (Jan et al., 2011). En estudios en los que se indujo daño renal con Cr VI se observó que la nefrotoxicidad provocada se asoció con la reducción en las concentraciones de glutatión, así como de la reductasa de glutatión, pero cuando se pre-trató al animal con éster metílico de glutatión, un agente suplementario del glutatión, se previnieron los efectos adversos referidos (Hojo y Satomi, 1991).

En otro estudio se examinaron los mecanismos quimioprotectores de la N-acetilcisteína (NAC) contra el cadmio II, cobalto II y cromo VI en células humanas. Se encontró que la NAC presenta un amplio espectro de cualidades protectoras contra la actividad de esos tres metales, lo que incluyó la supresión de la citotoxicidad, la apoptosis y de la activación del gen p-53 (Luczak y Zhitkovich, 2013). En este contexto, la administración de taurina (1 g/kg, i.p.), antes y después de la administración de cromo, resultó en una reducción de la peroxidación lipídica ( $P < 0,05$ ), restaurándose también las actividades de las enzimas superóxido dismutasa y catalasa hasta sus valores normales (Boşgelmez et al., 2008).

Además, se ha publicado que la exposición de ratas al dicromato de potasio, durante veintidós días, provocó daño renal, manifestándose con un incremento significativo en las concentraciones de malondialdehído, superóxido dismutasa, creatinina en plasma y ácido úrico, mientras que decrecieron las concentraciones de catalasa, glutatión peroxidasa, tioles no proteínicos, metalotioneína y urea plasmática. En este experimento, la coadministración de selenio en la dieta del grupo tratado con cromo mejoró las concentraciones de los biomarcadores de función renal y restableció las actividades de las enzimas antioxidantes (Soudani et al., 2010).

Algunas sustancias adicionadas intencionalmente en la dieta diaria del humano para mejorar las características organolépticas o nutracéuticas de los alimentos que se ingieren incluyen al ajo, el cual ha exhibido un rol protector contra los efectos del níquel y del cromo en ratas albinas



(Tikare et al., 2012). Se ha postulado que la administración de ajo puede prevenir la ocurrencia de alteraciones propias de la exposición al Cr VI y al níquel II en la homeostasis de la glucosa a la vez que ejerce un efecto hepatoprotector sobre las concentraciones de glucógeno y el estado antioxidante en ratas macho albinas (Das Gupta et al., 2009). Asimismo, se ha demostrado que este bulbo manifiesta protección contra la apoptosis y el estrés oxidativo inducidos por el Cr VI. Los autores manifestaron que el ajo y sus derivados poseen propiedades antioxidantes suficientes para eliminar o atrapar los radicales libres del medio (Kalayarasan et al., 2008).

De la misma manera, se ha comprobado que el ácido caféico inhibe el estrés oxidativo ocasionado por el Cr VI, así como los cambios en las actividades de las enzimas de la membrana de borde en cepillo en el intestino de la rata (Arivarasu et al., 2012).

Por su parte, la curcumina es un reconocido antioxidante capaz de prevenir los efectos oxidativos del cromo sobre el hígado. Una sola inyección intraperitoneal de dicromato de potasio provocó alteraciones histológicas y un incremento en el peso del hígado, así como de las actividades plasmáticas de la aminotransferasa de alanina, la aminotransferasa de aspartato, la lactato deshidrogenasa y la fosfatasa alcalina. Adicionalmente, se observó un incremento en las concentraciones de malondialdehído y una disminución de las concentraciones de glutatión. Estas alteraciones fueron prevenidas mediante un pre-tratamiento con curcumina (García-Niño et al., 2013). De igual modo, se observó que esta sustancia es hábil para atenuar la disfunción mitocondrial (alteraciones en el consumo de oxígeno, contenido de ATP, retención de calcio, potencial de membrana y disminución de la actividad de los complejos I, II, II-III y V) (Molina-Jijón et al., 2011).

El cromo ejerce efecto a nivel sistémico en diferentes animales. En un estudio se demostró que el ácido fólico disminuyó la toxicidad provocada por el Cr VI sobre algunos parámetros bioquímicos en conejos (El-Demerdash et al., 2006).

Actualmente se siguen probando sustancias, intentando revertir los efectos de moléculas dañinas como lo son los metales pesados, lo cual

es promisorio en el avance experimental contra los trastornos promovidos por estos agentes.

---

## CONCLUSIONES

---

Los metales pesados tales como el cadmio, el cobre, el plomo, el cromo y el mercurio son tóxicos ambientales de alta importancia. La generación de radicales libres mediada por metales causa modificaciones al ADN, aumenta la peroxidación lipídica y, en general, altera la homeostasis celular. El cromo se expresa primariamente en los estados de oxidación III y VI. La primera forma es un nutriente esencial en los mamíferos, pero puede llegar a ser tóxico para el organismo. La segunda forma se vuelve altamente dañina al ser reducido en el interior de la célula. La exposición a la forma hexavalente causa varios efectos adversos a la salud, pues promueve sus efectos a nivel bioquímico, estructural y funcional, mediante la generación de radicales libres por procesos de estrés oxidativo. Contrariamente, existen sustancias con cualidades antioxidantes capaces de revertir o prevenir el daño ocasionado por estos agentes electrofílicos.

---

## CONFLICTO DE INTERÉS

---

Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

---

## REFERENCIAS

---

- Arivarasu NA, Priyamvada S, Mahmood R (2012) Caffeic acid inhibits chromium(VI)-induced oxidative stress and changes in brush border membrane enzymes in rat intestine. *Biol Trace Elem Res* 148(2): 209-215.
- Arreola-Mendoza L, Del Razo LM, Mendoza-Garrido ME, Martin D, Namorado MC, Calderon-Salinas JV (2009) The protective effect of alpha-tocopherol against dichromate-induced renal tight junction damage is mediated via ERK1/2. *Toxicol Lett* 191: 279-288.
- Arreola-Mendoza L, Reyes JL, Meléndez E, Martin D, Namorado MC, Sánchez E (2006) Alpha-tocopherol protects against the renal damage caused by potassium dichromate. *Toxicology* 218: 237-246.
- Attarian S (2011) Original articles on axonal neuropathy in 2010. *Rev Neurol (Paris)* 167(12): 951-954.
- Bagchi D, Bagchi M, Stohs SJ (2001) Chromium (VI)-induced oxidative stress, apoptotic cell death and modulation of p53 tumor suppressor gene. *Mol Cell Biochem* 222: 149-158.
- Balakrishnan R, Satish Kumar CS, Rani MU, Srikanth MK, Boobalan G, Reddy AG (2013) An evaluation of the

- protective role of  $\alpha$ -tocopherol of free radical induced hepatotoxicity and nephrotoxicity due to chromium in rats. *Indian J Pharmacol* 45(5): 490-495.
- Barbier O, Jacquillet G, Tauc M, Cougnon M, Poujeol P (2005) Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 99: 105-110.
- Barrera D, Maldonado PD, Medina-Campos ON, Hernández-Pando R, Ibarra-Rubio ME, Pedraza-Chaverri J (2003) HO-1 induction attenuates renal damage and oxidative stress induced by  $K_2Cr_2O_7$ . *Free Radic Biol Med* 34: 1390-1398.
- Bartholomäus R, Irwin JA, Shi L, Smith SM, Levin A, Lay PA (2013) Isolation, characterization, and nuclease activity of biologically relevant chromium(V) complexes with monosaccharides and model diols. Likely intermediates in chromium-induced cancers. *Inorg Chem* 52(8): 4282-4292.
- Basu S, Singh MK, Singh TB, Bhartiya SK, Singh SP, Shukla VK (2013) Heavy and trace metals in carcinoma of the gallbladder. *World J Surg* 37(11): 2641-2646.
- Becerra T SL, Rodríguez V ML, Jaramillo J F, Martínez S MC, Rodríguez MG, Reyes R MA, Posadas R FA (2008) Nefrototoxicidad producida por el cromo y actividad urinaria de la dipeptidilaminopeptidasa IV en ratas. Efecto protector de la quercetina. *Rev Mex Cienc Farm* 39(3): 5-11.
- Becerra-Torres SL, Rodríguez-Vázquez ML, Medina-Ramírez IE, Jaramillo-Juárez F (2009a) Potassium dichromate-induced changes on urinary-specific activities of gamma-glutamyl transpeptidase and alanine aminopeptidase enzymes. *Drug Chem Toxicol* 32(1): 21-25.
- Becerra-Torres SL, Rodríguez-Vázquez ML, Medina-Ramírez IE, Jaramillo-Juárez F (2009b) The flavonoid quercetin protects and prevents against potassium dichromate-induced systemic peroxidation of lipids and diminution in renal clearance of para-aminohippuric acid and inulin in the rat. *Drug Chem Toxicol* 32(1): 88-91.
- Berry JP, Hourdry J, Galle P, Lagrue G (1978) Chromium concentration by proximal renal tubule cells: an ultrastructural, microanalytical and cytochemical study. *J Histochem Cytochem* 26: 651-657.
- Boşgelmez II, Söylemezoğlu T, Güvendik G (2008) The protective and antidotal effects of taurine on hexavalent chromium-induced oxidative stress in mice liver tissue. *Biol Trace Elem Res* 125(1): 46-58.
- Bridgewater LC, Manning FCR, Woo ES, Patierno SR (1994) DNA polymerase arrest by adducted trivalent chromium. *Mol Carcinog* 9: 122-133.
- Calderón-Garcidueñas L, Serrano-Sierra A, Torres-Jardón R, Zhu H, Yuan Y, Smith D, Delgado-Chávez R, Cross JV, Medina-Cortina H, Kavanaugh M, Guilarte TR (2013) The impact of environmental metals in young urbanites' brains. *Exp Toxicol Pathol* 65(5): 503-511.
- Catelas I, Petit A, Vali H, Fragiskatos C, Meilleur R, Zukor DJ, Antoniou J, Huk OL (2005) Quantitative analysis of macrophage apoptosis vs. necrosis induced by cobalt and chromium ions in vitro. *Biomaterials* 26(15): 2441-2453.
- Chambial S, Dwivedi S, Shukla KK, John PJ, Sharma P (2013) Vitamin C in disease prevention and cure: an overview. *Indian J Clin Biochem* 28(4): 314-328.
- Chandra AK, Chatterjee A, Ghosh R, Sarkar M (2010) Vitamin E-supplementation protect chromium (VI)-induced spermatogenic and steroidogenic disorders in testicular tissues of rats. *Food Chem Toxicol* 48(3): 972-979.
- Chwastowski J, Kolozcek H (2013) The kinetic reduction of Cr(VI) by yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Phaffia rhodozyma* and their protoplasts. *Acta Biochim Pol* 60(4): 829-824.
- Ciesielski T, Weuve J, Bellinger DC (2012) Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children. *Environ Health Perspect* 120: 758-763.
- Dartsch PC, Hildenbrand S, Kimmel R, Schmahl FW (1998) Investigations on the nephrotoxicity and hepatotoxicity of trivalent and hexavalent chromium compounds. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 40-45.
- Das Gupta A, Dhara PC, Dhundasi SA, Das KK (2009) Effect of garlic (*Allium sativum*) on nickel II or chromium VI induced alterations of glucose homeostasis and hepatic antioxidant status under sub-chronic exposure conditions. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 20(1): 1-14.
- Díaz-Mayans J, Laborda R, Núñez A (1986) Hexavalent chromium effects on motor activity and some metabolic aspects of Wistar albino rats. *Comp Biochem Physiol C* 83(1): 191-195.
- El-Demerdash FM, Yousef MI, Elswad FA (2006) Biochemical study on the protective role of folic acid in rabbits treated with chromium (VI). *J Environ Sci Health B* 41(5): 731-746.
- Evan AP, Dail WG (1974) The effects of sodium chromate on the proximal tubules of the rat kidney. Fine structural damage and lysozymuria. *Lab Invest* 30: 704-715.
- Farina M, Ávila DS, da Rocha JB, Aschner M (2013) Metals, oxidative stress and neurodegeneration: a focus on iron, manganese and mercury. *Neurochem Int* 62(5): 575-594.
- Fatima S, Arivarasu NA, Banday AA, Yusufi AN, Mahmood R (2005) Effect of potassium dichromate on renal brush border membrane enzymes and phosphate transport in rats. *Hum Exp Toxicol* 24(12): 631-638.
- Fatima S, Mahmood R (2007) Vitamin C attenuates potassium dichromate-induced nephrotoxicity and alterations in renal brush border membrane enzymes and phosphate transport in rats. *Clin Chim Acta* 386(1-2): 94-99.
- Flora G, Gupta D, Tiwari A (2012) Toxicity of lead: a review with recent updates. *Interdisc Toxicol* 5: 47-58.
- Flora SJ, Shrivastava R, Nittal M (2013) Chemistry and pharmacological properties of some natural and synthetic antioxidants for heavy metals toxicity. *Curr Med Chem* 20(36): 4570-4574.
- Fowler BA (2009) Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 238(3): 294-300.
- Franchini I, Mutti A, Cavatorta A, Corradi A, Cosi A, Olivetti G, Borghetti A (1978) Nephrotoxicity of chromium.

- Remarks on an experimental and epidemiological investigation. *Contrib Nephrol* 10: 98-110.
- García-Niño WR, Tapia E, Zazueta C, Zatarain-Barrón ZL, Hernández-Pando R, Vega-García CC, Pedraza-Chaverrí J (2013) Curcumin pretreatment prevents potassium dichromate-induced hepatotoxicity, oxidative stress, decreased respiratory complex I activity, and membrane permeability transition pore opening. *Evid Based Complement Alternat Med* ID424692. doi: 10.1155/2013/424692
- Hojó Y, Satomi Y (1991) In vivo nephrotoxicity induced in mice by chromium(VI). Involvement of glutathione and chromium(V). *Biol Trace Elem Res* 31(1): 21-31.
- Houston MC (2011) Role of mercury toxicity in hypertension, cardiovascular disease, and stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 13(8): 621-627.
- Huk OL, Catelas I, Mwale F, Antoniou J, Zukor DJ, Petit A (2004) Induction of apoptosis and necrosis by metal ions in vitro. *J Arthroplasty* 19(8 Suppl 3): 84-87.
- Ikeda T, Takahashi K, Kabata T, Sakagoshi D, Tomita K, Yamada M (2010) Polyneuropathy caused by cobalt-chromium metallosis after total hip replacement. *Muscle Nerve* 42(1): 140-143.
- Islam Eu, Yang XE, He ZL, Mahmood Q (2007) Assessing potential dietary toxicity of heavy metals in selected vegetables and food crops. *J Zhejiang Univ Sci B* 8(1): 1-13.
- Jan AT, Ali A, Haq Q (2011) Glutathione as an antioxidant in inorganic mercury induced nephrotoxicity. *J Postgrad Med* 57(1): 72-77.
- Kalayarasan S, Srirani N, Sureshkumar A, Sudhandiran G (2008) Chromium (VI)-induced oxidative stress and apoptosis is reduced by garlic and its derivatives S-allylcysteine through the activation of Nrf2 in the hepatocytes of Wistar rats. *J Appl Toxicol* 28(7): 908-919.
- Khlifi R, Olmedo P, Gil F, Feki-Tounsi M, Chakroun A, Rebai A, Hamza-Chaffai A (2013) Blood nickel and chromium levels in association with smoking and occupational exposure among head and neck cancer patients in Tunisia. *Environ Sci Pollut Res Int* 20(11): 8282-8294.
- Kim E, Na KJ (1991) Nephrotoxicity of sodium dichromate depending on the route of administration. *Arch Toxicol* 65(7): 537-541.
- Koedrith P, Kim H, Weon JI, Seo YR (2013) Toxicogenomic approaches for understanding molecular mechanisms of heavy metal mutagenicity and carcinogenicity. *Int J Hyg Environ Health* 216(5): 587-598.
- Liu CH, Huang CY, Huang CC (2012) Occupational neurotoxic diseases in Taiwan. *Saf Health Work* 3(4): 257-267.
- Locht LJ, Smidt K, Rungby J, Stoltenberg M, Larsen A (2011) Uptake of silver from metallic silver surfaces induces cell death and pro-inflammatory response in cultured J774 macrophages. *Histol Histopathol* 26(6): 689-697.
- Luczak MW, Zhitkovich A (2013) Role of direct reactivity with metals in chemoprotection by N-acetylcysteine against chromium(VI), cadmium(II), and cobalt(II). *Free Radic Res Biol* 65: 262-269.
- Makis W, Rush C, Abikhzer G (2011) Necrotic pseudotumor caused by a metal-on-metal total hip prosthesis: imaging characteristics on (18) F-FDG PET/CT and correlative imaging. *Skeletal Radiol* 40(6): 773-777.
- Manerikar RS, Apte AA, Ghole VS (2008) In vitro and in vivo genotoxicity assessment of Cr(VI) using comet assay in earthworm coelomocytes. *Environ Toxicol Pharmacol* 25: 63-68.
- Matović V, Buha A, Bulat Z, Đurić-Čosić D (2011) Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Arch Ind Hyg Toxicol* 62: 65-76.
- Megharaj M, Avudainayagam S, Naidu R (2003) Toxicity of hexavalent chromium and its reduction by bacteria isolated from soil contaminated with tannery waste. *Curr Microbiol* 47: 51-54.
- Mishra V, Samantaray DP, Dash SK, Mishra BB, Swain RK (2010) Study on hexavalent chromium reduction by chromium resistant bacterial isolates of Sukinda mining area. *Our Nature* 8: 63-71.
- Molina-Jijón E, Tapia E, Zazueta C, El Hafidi M, Zatarain-Barrón ZL, Hernández-Pando R, Medina-Campos ON, Zarco-Márquez G, Torres I, Pedraza-Chaverrí J (2011) Curcumin prevents Cr(VI)-induced renal oxidant damage by a mitochondrial pathway. *Free Radic Biol Med* 51(8): 1543-1557.
- Molina-Jijón E, Zarco-Márquez G, Medina-Campos ON, Zatarain-Barrón ZL, Hernández-Pando R, Pinzón E, Zavaleta RM, Tapia E, Pedraza-Chaverrí J (2012) Deferoxamine pretreatment prevents Cr(VI)-induced nephrotoxicity and oxidant stress: role of Cr(VI) chelation. *Toxicology* 291(1-3): 93-101.
- O'Brien P, Kortenkamp A (1994) Chemical models important in understanding the ways in which chromate can damage DNA. *Environ Health Perspect* 102(Suppl 3): 3-10.
- O'Flaherty EJ, Kerger BD, Hays SM, Paustenbach DJ (2001) A physiologically based model for the ingestion of chromium(III) and chromium(VI) by humans. *Toxicol Sci* 60: 196-213.
- O'hara KA, Nemecek AA, Alam J, Klei LR, Mossman BT, Barchowsky A (2006) Chromium (VI) inhibits heme oxygenase-1 expression in vivo and in arsenic-exposed human airway epithelial cells. *J Cell Physiol* 209(1): 113-121.
- Pal A, Dutta S, Mukherjee PK, Paul AK (2005) Occurrence of heavy metal-resistance in microflora from serpentine soil of Andaman. *J Basic Microbiol* 45: 207-218.
- Pan TL, Wang PW, Chen CC, Fang JY, Sintupisut N (2012) Functional proteomics reveals hepatotoxicity and the molecular mechanisms of different forms of chromium delivered by skin administration. *Proteomics* 12(3): 477-489.
- Parveen K, Khan MR, Siddiqui WA (2009) Pycnogenol prevents potassium dichromate K<sub>2</sub>Cr<sub>2</sub>O<sub>7</sub>-induced oxidative damage and nephrotoxicity in rats. *Chem Biol Interact* 181(3): 343-350.
- Pas M, Milacic R, Draslar K, Pollak N, Raspor P (2004) Uptake of chromium (III) and chromium (VI)

- compounds in the yeast cell structure. *BioMetals* 17: 25-33.
- Pedraza-Chaverri J, Moreno-Muñiz SI, Cruz C, Hernández-Pando R, Larriva-Sahd J, Tapia E (1995) Urinary angiotensin I-converting enzyme activity is increased in experimental acute renal failure. *Clin Invest Med* 18: 424-434.
- Pei-Hui Y, Hong-Yang G, Jiye C, Jen-Fu C, Hongzhe S, Qing-Yu H (2005) The stepwise process of chromium-induced DNA breakage: characterization by electrochemistry, atomic force microscopy, and DNA electrophoresis. *Chem Res Toxicol* 18: 1563-1566.
- Plaper A, Jenko-Brinovec S, Premzl A, Kos J, Raspor P (2002) Genotoxicity of trivalent chromium in bacterial cells. Possible effects on DNA topology. *Chem Res Toxicol* 15: 943-949.
- Rana SV (2008) Metals and apoptosis: recent developments. *J Trace Elem Med Biol* 22(4): 262-284.
- Roursgaard M, Jensen KA, Poulsen SS, Jensen NE, Poulsen LK, Hammer M, Nielsen GD, Larsen ST (2011) Acute and subchronic air way inflammation after intratracheal installation of quartz and titanium dioxide agglomerates in mice. *Sci World J* 11: 801-825.
- Rudolf E, Cervinka M (2005) The role of biomembranes in chromium (III)-induced toxicity in vitro. *Altern Lab Anim* 33(3): 249-259.
- Shribman S, Davis A, Vella N, Giovannoni G (2013) Heavy metal toxicity: lessons from a case of simultaneous occupational exposure to manganese and mercury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84(11): e2. doi: 10.1136/jnnp-2013-306573.126.
- Shukla NP, Pandey GN (1985) Effects of heavy metals on fish--a review. *Rev Environ Health* 5(1): 87-99.
- Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C (1990). Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Br J Ind Med* 47(10): 704-707.
- Slade PG, Hailer MK, Martin BD, Sugden KD (2005) Guanine-specific oxidation of double-stranded DNA by Cr(VI) and ascorbic acid forms spiroiminodihydantoin and 8-oxo-2'-deoxyguanosine. *Chem Res Toxicol* 18: 1140-1149.
- Soudani N, Bouaziz H, Sefi M, Chtourou Y, Boudawara T, Zeghal N (2013) Toxic effects of chromium (VI) by maternal ingestion on liver function of female rats and their suckling pups. *Environ Toxicol* 28(1): 11-20.
- Soudani N, Sefi M, Ben Amara I, Boudawara T, Zeghal N (2010) Protective effects of selenium (Se) on chromium (VI) induced nephrotoxicity in adult rats. *Ecotoxicol Environ Saf* 73(4): 671-678.
- Soudani N, Sefi M, Bouaziz H, Chtourou Y, Boudawara T, Zeghal N (2011) Nephrotoxicity induced by chromium (VI) in adults rats and their progeny. *Hum Exp Toxicol* 30(9): 1233-1245.
- Sumner ER, Shanmuganathan A, Sideri TC, Willetts SA, Houghton JE, Avery SV (2005) Oxidative protein damage causes chromium toxicity in yeast. *Microbiology* 151(Pt 6): 1939-1948.
- Takeda S, Kakiuchi H, Doi H, Nakamura M (1989) Cytotoxicity of pure metals. *Shika Zairyo Kikai* 8(5): 648-652.
- Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ (2012) Heavy metal toxicity and the environment. *EXS* 101: 133-164.
- Tikare SN, Yendigeri S, Gupta AD, Dhundasi SA, Das KK (2012) Effect of garlic (*Allium sativum*) on hematology and erythrocyte antioxidant defense system of albino rats exposed to heavy metals (nickel II & chromium VI). *Indian J Physiol Pharmacol* 56(2): 137-146.
- Traber MG, Atkinson J (2007) Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Radic Biol Med* 43: 4-15.
- Valko M, Morris H, Cronin MTD (2005) Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 12: 1161-1208.
- Vassallo DV, Simões MR, Furieri LB, Fioresi M, Fiorim J, Almeida EA, Angeli JK, Wiggers GA, Peçanha FM, Salaiques M (2011) Toxic effects of mercury, lead and gadolinium on vascular reactivity. *Braz J Med Biol Res* 44(9): 939-946.
- Velma V, Tchounwou PB (2013) Oxidative stress and DNA damage induced by chromium in liver and kidney of goldfish, *Carassius auratus*. *Biomark Insights* 8: 43-51.
- Weeden RP, Qian L (1991) Chromium-induced kidney disease. *Environ Health Perspect* 92: 71-74.
- Xiao F, Chen D, Luo L, Zhong X, Xie Y, Zou L, Zeng M, Guan L, Zhong C (2013) Time-order effects of vitamin C on hexavalent chromium-induced mitochondrial damage and DNA-protein crosslinks in cultured rat peripheral blood lymphocytes. *Mol Med Rep* 8(1): 53-60.
- Zeidler-Erdely PC, Meighan TG, Erdely A, Battelli LA, Kashon ML, Keane M, Antonini JM (2013) Lung tumor promotion by chromium-containing welding particulate matter in a mouse model. *Part Fibre Toxicol* 10:45. doi: 10.1186/1743-8977-10-45.
- Zhang GS, Jin YL (2006) Studies on the nephrotoxicity of chromium compounds. *Wei Sheng Yan Jiu* 35(5): 659-662.