

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. IX. Algunos Comentarios acerca de las Implicancias Farmacológicas de Compuestos de Cromo.

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina.*

RESUMEN. El cromo trivalente es un elemento-traza esencial para todos los organismos superiores, incluyendo al hombre. Su participación en el metabolismo de los hidratos de carbono, potenciando la acción de la insulina, está actualmente bien establecida. Se hacen algunos comentarios generales sobre diversos aspectos nutricionales y metabólicos así como sobre las consecuencias de la deficiencia de cromo. Finalmente, se discuten las características salientes de diversos compuestos de cromo habitualmente utilizados en estudios clínicos, nutricionales y farmacológicos. **SUMMARY.** "The New Inorganic Pharmacotherapy. IX. Some Comments on the Pharmacological Implicances of Chromium Compounds". Trivalent chromium is an essential trace element for all superior organisms, including man. Its participation in the carbohydrate metabolism, potentiating the action of insuline, is now well established. Some nutritional and metabolic aspects, as well as the consequences of chromium deficiencie are commented. Also the main characteristics of some chromium compounds, which has been used in clinical, nutritional and pharmacologic studies, are discussed.

El reconocimiento de la esencialidad del cromo para los organismos superiores es relativamente reciente¹⁻³, habiéndose acumulado creciente evidencia de su participación en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, así como en la activación de algunos sistemas enzimáticos, en el metabolismo tiroideo y en la estabilización de proteínas y ácidos nucleicos. Pero su efecto particular más notable parece ser su participación en la potenciación de la acción de la insulina, en forma de uno o más complejos de Cr(III), a los que se ha llamado genéricamente "factor de tolerancia a la glucosa" (FTG)⁴. Los aspectos salientes de

la química y bioquímica de este sistema han sido recientemente motivo de algunas revisiones^{5, 6}, de manera tal que no parece necesario repetir aquí toda esa información y, en lo que sigue, habremos de restringir nuestros comentarios sólo a algunos aspectos nutricionales, metabólicos y farmacológicos.

De todas maneras, y si bien este aspecto tampoco está totalmente clarificado, vale la pena recordar suscitadamente algunas de las ideas que se manejan en torno a los posibles mecanismos de acción del FTG^{5, 6}. Como se sabe, la acción esencial de la insulina es la de facilitar el transporte de glucosa a

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Compuestos de cromo; Factor de tolerancia a la glucosa.
KEY WORDS: *Pharmacotherapy; Chromium compounds; Glucose tolerance factor.*

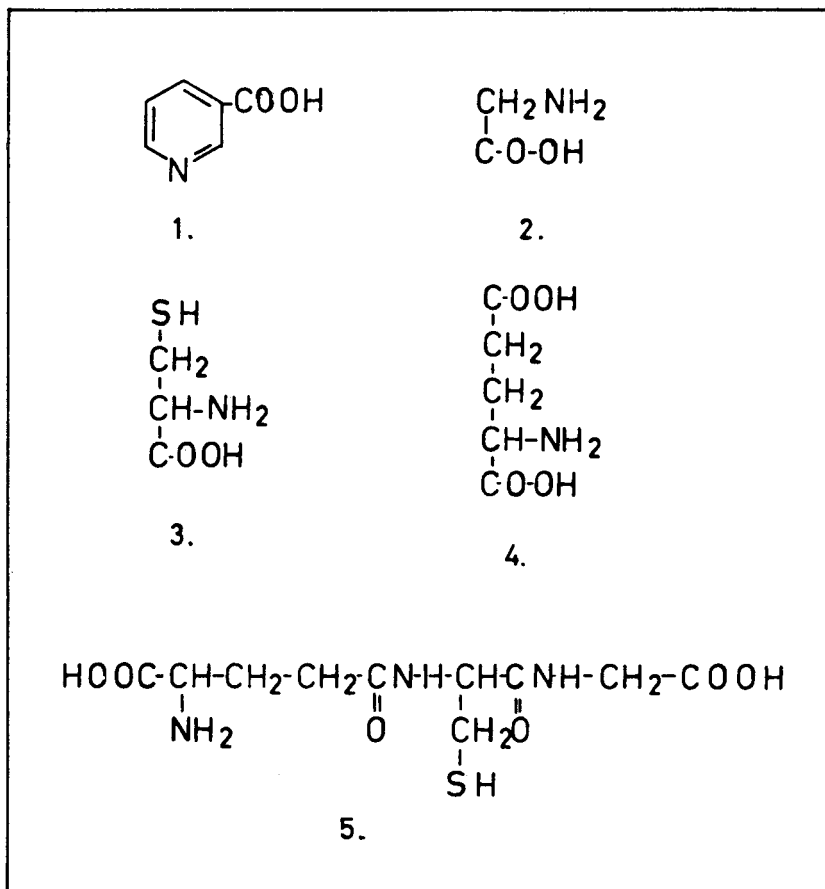


Figura 1. Ligandos que se postulan como unidos a la primera esfera de coordinación del Cr(III) en el FTG: 1. ácido nicotínico; 2. glicina; 3. cisteína; 4. ácido glutámico; 5. glutatión.

través de las membranas plasmáticas del músculo y de las células adiposas. El FTG podría potenciar esta acción a través de uno o más de los siguientes mecanismos: i) formando un complejo con la insulina en el páncreas o en la sangre, ii) favoreciendo la fijación inicial de la insulina a los tejidos; iii) inhibiendo la insulinasasa, iv) actuando como cofactor de algún sistema involucrado en el transporte de glucosa a través de las membranas o v) funcionando como catalizador en la interacción inicial entre la insulina y un sitio específico de las membranas.

REQUERIMIENTOS MINIMOS Y CONSECUENCIAS DE LA INSUFICIENCIA DE CROMO

El cromo se ubica entre los elementos esenciales ultra-microtraza⁷; el requerimiento humano es más bajo que para cualquier otro metal esencial, excepto para el cobalto³.

El papel del cromo en el metabolismo de los hidratos de carbono fue observado primeramente por Schwarz y Mertz en 1957, al notar que ratas de experimentación alimentadas en ausencia estricta de cromo presentaban síntomas de diabetes, los que

Tabla 1. Algunos síntomas asociados a la deficiencia de cromo (adaptado de ref.¹).

-
- deterioro en la tolerancia a la glucosa
 - elevación del nivel de insulina circulante
 - glicosuria
 - desórdenes de crecimiento
 - disminución de la longevidad
 - elevación del nivel de colesterol y de triglicéridos en el suero
 - aumento en la incidencia de placas aórticas
 - desórdenes cerebrales
 - disminución de la fertilidad y cantidad de esperma
-

podían ser revertidos por ingestión del postulado FTG, presente en la levadura de cerveza⁸. Este factor fue posteriormente aislado y demostró ser un complejo de Cr(III), aparentemente ligado a ácido nicotínico, glicina, cisteína y ácido glutámico o, tal vez, al tripéptido glutatión, el que está constituido por estos tres aminoácidos esenciales^{2,9} (Fig. 1) y cuyas características estructurales y composición no son todavía bien conocidas, existiendo también la suposición de que quizá pueda tratarse de una mezcla compleja de varios compuestos diferentes de cromo⁶.

Estudios posteriores y que se extienden hasta el presente, han permitido detectar y establecer otros desórdenes claramente relacionados a deficiencias de este metal^{11,10}, los que se resumen en la Tabla 1.

Lamentablemente no existen aún datos claros acerca de los requerimientos mínimos de cromo, aunque la oficina de Alimentación y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos de Norteamérica aconseja una ingesta de 50 a 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ para adultos^{1,3}. Este rango se refiere a cromo total y no a una forma o complejo específico. No obstante, el cromo debe ser convertido en el organismo en una forma biológicamente activa, para que pueda actuar fisiológicamente. Estudios recientes realizados en EE.UU., Alemania y Finlandia muestran que, la ingesta "promedio"

de cromo en esos países está cercana al límite inferior del rango considerado como óptimo. Esto permite inferir que en éstos y otros países, seguramente un porcentaje considerable de la población presenta deficiencia de este elemento.

Los alimentos más ricos en cromo son, junto a la levadura de cerveza, las carnes, los quesos, algunos hongos, el jugo de remolachas, la pimienta negra, las nueces y los espárragos^{1,11} y probablemente también el ajo y los alcauciles¹¹. Asimismo, se ha podido establecer que cuanto más elaborado es un alimento, más bajo pasa a ser su contenido en cromo. Así, por ejemplo, mientras las melazas contienen 0,26 $\mu\text{g}/\text{g}$, su concentración en el azúcar disminuye a 0,16 $\mu\text{g}/\text{g}$ y en el azúcar refinado cae hasta 0,02 $\mu\text{g}/\text{g}$. Los granos de trigo contienen hasta 1,75 $\mu\text{g}/\text{g}$ de cromo y este valor cae a 0,60 $\mu\text{g}/\text{g}$ en la harina y a 0,14 $\mu\text{g}/\text{g}$ en el pan blanco común.

Otro hallazgo muy interesante, y si se quiere espectacular, es el descubrimiento reciente de dos grupos independientes de investigadores, uno en Alemania Federal¹² y el otro en Brasil¹³, de que numerosas plantas que en la medicina popular han sido utilizadas durante muchísimo tiempo para el tratamiento de cuadros diabéticos muestran niveles de cromo relativamente altos, claramente por encima del que presentan otros vegetales y los alimentos más co-

munes. Este hallazgo puede ser tomado como una nueva prueba de la importancia del cromo en el correcto metabolismo de los hidratos de carbono.

ASPECTOS BASICOS DEL METABOLISMO DEL CROMO

El cromo parece absorberse primariamente en el yeyuno y su absorción estaría influida por la presencia de ciertos agentes quelantes, los que serían necesarios para prevenir la hidrólisis y precipitación de Cr(III) que podría ocurrir fácilmente en el medio intestinal, cuyo pH es prácticamente neutro¹. La absorción y el metabolismo del cromo aparecen también afectados por otros metales, principalmente el zinc y el hierro. Esta observación está de acuerdo con la suposición de que el mecanismo de transporte del cromo implica la utilización de la transferrina.

La retención mayoritaria de cromo, administrado oralmente o por vía intravenosa, parece darse en el hígado. También el riñón, el útero y los pulmones tendrían cierta capacidad para retener el metal. De todas maneras, la retención de cromo por el organismo es muy pequeña (se la estima en sólo 1%)¹ siendo la parte mayoritaria del mismo excretada rápidamente por las heces. Por otra parte, la excreción del cromo absorbido y retenido ocurre fundamentalmente por la orina y cantidades menores son eliminadas también por la transpiración o a través del pelo¹.

De acuerdo a los datos más recientes, los niveles normales de cromo en sangre serían del orden de 0,2 µg/g sangre¹⁴.

Otro aspecto importante que no debe dejar de mencionarse es el fuerte poder carcinogénico de los compuestos de cromo (VI). La gran toxicidad de los cromatos está originada no sólo en su solubilidad y en la facilidad con que pueden penetrar las membranas sino, también, en los daños que pue-

de provocar su fuerte poder oxidante y los potenciales efectos de los compuestos de Cr(III) originados en su reducción —que suele ocurrir muy rápidamente— y que en concentraciones muy elevadas empieza a competir con otros metales esenciales por sitios activos en diversas biomoléculas⁶.

Finalmente, cabe consignar que actualmente se maneja la hipótesis de que el cromo se movilizaría hacia el plasma, desde sus reservorios, cada vez que es requerida su participación como respuesta a un desbalance en los niveles de glucosa. Asimismo, existen evidencias crecientes de que el metabolismo del cromo en pacientes diabéticos depende fuertemente del tipo de diabetes, de la edad y del sexo del individuo¹.

EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACION DE CROMO Y COMPUESTOS DE CROMO CON ACTIVIDAD FARMACOLOGICA

De acuerdo a los comentarios precedentes resulta evidente que el cromo juega un papel clave en numerosos procesos biológicos y, en particular, en relación al metabolismo de la glucosa. Por otra parte, y a la luz de toda la información actualmente disponible, aparece como bastante probable que una gran parte de la población mundial recibe a través de su alimentación una cantidad insuficiente de este elemento-traza.

Por tal razón, un objetivo lógico de los investigadores en esta área es la búsqueda, síntesis y caracterización química y bioquímica de compuestos de Cr(III) que manifiesten actividad biológica similar a la del FTG aislado de levadura de cerveza. Lamentablemente, es poco lo que hasta el presente se ha hecho y logrado en este sentido, por lo que este campo aparece como sumamente fértil y de enorme potencialidad para la investigación farmacológica.

Como se comentó más arriba, los ligandos del Cr(III) presentes en FTG parecen ser el ácido nicotínico y los aminoácidos

constituyentes del glutatión (Fig. 1). A partir de esa información se logró la síntesis de un complejo que presenta también notable actividad biológica. Su preparación involucra la reacción de acetato de cromo(III) en solución etanólica al 80%, con dos equivalentes de ácido nicotínico, y un equivalente de cada uno de los aminoácidos esenciales glicina, cisteína y ácido glutámico⁹. El producto, que aparentemente es una mezcla de complejos⁹ presenta un espectro de IR muy similar al del FTG aislado de levadura de cerveza^{9, 15}.

Se ha sugerido que en este complejo las dos moléculas de ácido nicotínico están ligadas al Cr(III) a través de su nitrógeno piridínico y que están en posición *trans*, ocupando las dos posiciones axiales de la esfera de coordinación octaédrica del metal. Las cuatro posiciones ecuatoriales quedarían entonces disponibles para la coordinación con los aminoácidos. Un complejo similar, el tetraacuo-dinicotinio cromo(III), preparado por Mertz y col.², en el que las dos moléculas de ácido nicotínico ocuparían también las dos posiciones axiales del octaedro (Fig. 2), muestra una buena actividad de FTG e, incluso, es absorbido mucho más eficientemente que el tricloruro de cromo.

Otros investigadores describieron la síntesis de complejos de Cr(III) con ácido nicotínico y bases de Schiff derivadas del piridoxal y algunos dipéptidos¹⁶. También en estos complejos la presencia de dos moléculas de ácido nicotínico en posición axial-*trans* confiere una especial estabilidad a estos sistemas. Este hecho, juntamente con las observaciones precedentes, sugieren que estas dos moléculas de ácido nicotínico podrían jugar un papel muy importante en la estabilización y características de reactividad del FTG. De todas maneras, estos nuevos complejos si bien muestran una muy eficiente absorción en animales de laborato-

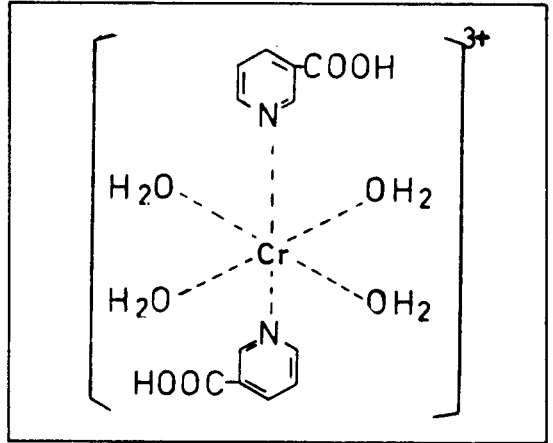


Figura 2. Esquema estructural del complejo tetraacuo-dinicotinato-cromo(III).

rio, presentan una muy baja retención, debido a una rápida excreción urinaria¹⁶.

Asimismo, en años recientes se han sintetizado varios nuevos compuestos de Cr(III) con diversos aminoácidos esenciales, acerca de cuya actividad biológica todavía hay muy escasa información⁵.

En definitiva, para resumir y concretar este aspecto central acerca de las aplicaciones farmacológicas de compuestos de cromo, podemos decir que hasta el día de hoy el número de compuestos de cromo ensayados para suplementar la alimentación o para mejorar los tratamientos en enfermos diabéticos sigue siendo sumamente reducido. En estudios clínicos usualmente se ha recurrido a la utilización de cloruro de cromo(III) ($\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$), administrado en forma de solución (por vía oral o intravenosa) o de píldoras. En algunos casos se reporta también la utilización del sulfato de cromo(III)¹. No obstante, una gran parte de los estudios de suplementación continúan utilizando directamente levadura de cerveza o concentrados del FTG extraídos de la misma.

Recientemente se han patentado un par de nuevos complejos, como agentes terapéuticos y/o para suplementar dietas pobres en cromo, lo que podría estar sugirien-

do que empieza a haber algún interés comercial en este tipo de preparaciones. El primero de los complejos patentados es el trans-acetilacetato cromo(III)¹⁷, formulado en cápsulas. El otro es el tris(3-oxobutanalato-0,0') cromo(III)¹⁸ que puede ser administrado en forma de tabletas o cápsulas o parenteralmente.

Los resultados obtenidos hasta ahora a través de los estudios clínicos de suplementación de cromo muestran claramente que los mismos tienen un importante efecto en la tolerancia a la glucosa tanto en sujetos normales como en enfermos diabéticos, así

como en niños con mal-nutrición proteico-calórica y en personas de edad avanzada. También se ha sugerido que una mejoría en la tolerancia a la glucosa, luego de una suplementación de cromo, podría ser una buena herramienta de diagnóstico para determinar el déficit de este micronutriente esencial¹.

AGRADECIMIENTOS. El autor está incorporado al SAPIU, creado por el CONICET, institución a la que agradece el constante y permanente apoyo a su labor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Borel, J.S. y R.A. Anderson (1984), en "Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements" (E. Frieden, Ed.), Plenum Press, New York, págs. 175-99
2. Mertz, W., E.W. Toepfer, E.E. Roginski y M.M. Polanski (1974), *Federat. Proc.* 33: 2275-80
3. Mertz, W. (1983) *Chem. Scripta* 21: 145-50
4. Schwarz, K. y W. Mertz (1959) *Arch. Biochem. Biophys.* 85: 292-5
5. Barret, J., P.O.O'Brien y J. Pedrosa de Jesús (1985) *Polyhedron* 4: 1-14
6. Baran, E.J. (1986) *Acta Bioquím. Clín. Latinoamer.* 20: 191-4
7. Schrauzer, G.N. (1984) en "Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements" (E. Frieden, Ed.), Plenum Press, New York, págs. 17-31
8. Schwarz, K. y W. Mertz (1957) *Arch. Biochem. Biophys.* 72: 515-8
9. Toepfer, E.W., W. Mertz, M.M. Polanski, E.E. Roginski y W.R. Wolf (1977) *J. Agric. Food Chem.* 25: 162-6
10. Anderson, R.A. (1981) *Sci. Total Environ.* 17: 13-29
11. Gaughhofer, J. (1984) en "Metalle in der Umwelt" (E. Merain, Ed.) Verlag Chemie, Weinheim, págs. 409-24
12. Müller, A., E. Diemann y P. Sassenberg (1988) *Naturwiss.* 75: 155-6
13. Felcman, J. y M.L.T. Braganca (1988) *Biol. Trace Elements Res.* 17: 11-6
14. Wirnsberger, G., O. Wawschinek, F. Prueger y H. Hoefler (1987) *Biol. Trace Element Res.* 14: 43-52
15. Baran, E.J. y S.B. Etcheverry (1989) resultados no publicados
16. González-Vergara, E., B. Candia de González, J. Hegenauer y P. Saltman (1981) *Israel J. Chem.* 21: 18-22
17. D.P. Riley, M.M. Anderson y J.J. Rotruck (1980) *European Patent Applic.* 16, 496 (Cl.A61K31/28) 1.Oct.1980; *U.S. Applic.* 21, 382; 19.Mar.1979. (CA: 94: 90345j (1981))
18. Riley, D.P., M.M. Anderson y J.J. Rotruck (1981) *European Patent Applic.* 37, 144 (Cl.A61K31/28) 7.Oct.81; *U.S. Applic.* 136, 018; 31.Mar.80. (CA: 96: 40920p (1982))