

Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro

Oscar Aguilar Cuevas, Rodrigo Castro Ramírez, Jessica J. Sánchez García,
Horacio López-Sandoval, Noráh Barba-Behrens

ABSTRACT (Medicinal Inorganic Chemistry: vanadium, platinum, gold)

This paper aims to present an inorganic medicinal chemistry perspective based on vanadium, platinum and gold, their applications as therapeutic agents for the treatment of various diseases and the relevance of their coordination chemistry. Vanadium compounds as substitute for insulin to treat type II diabetes, *cis*-platinum coordination compounds that are currently used as therapeutic agents for different types of cancer and gold compounds that have been effective in the treatment of rheumatoid arthritis, are discussed.

KEYWORDS: vanadium, platinum, gold, medicinal inorganic chemistry

Introducción (Robert R. Crichton 2008; Eiichiro Ochiai 2008)

El surgimiento de la Química Bioinorgánica marcó la importancia de los metales en biología. Esta disciplina se ocupa de estudiar las relaciones existentes entre elementos y compuestos inorgánicos en diversos sitios y procesos biológicos, como lo son la transferencia de electrones en organismos fotosintéticos y en la cadena respiratoria mitocondrial, donde tanto el hierro como el cobre se ven involucrados. Es conocido el efecto de algunos metales en la salud, como el cadmio y el mercurio, que son muy tóxicos; en cambio, otros metales se encuentran en compuestos con actividad farmacológica, y otros más son utilizados como elementos de diagnóstico.

En este artículo se lleva a cabo una revisión de tres elementos: vanadio, platino y oro, así como algunos de sus compuestos que actualmente tienen aplicaciones importantes como agentes terapéuticos.

VANADIO

Generalidades del vanadio (Greenwood, 2009)

El vanadio ocupa el lugar número 22 entre los elementos más abundantes, es un metal de color grisáceo con densidad de 6.11 g/cm³, tiene número atómico 23, configuración electrónica [Ar] 4s² 3d³, peso atómico 50.95, punto de fusión 1950°C y punto de ebullición 3600°C. Existe en diferentes estados de oxidación que van desde -III hasta +V, y generalmente pasa de un estado a otro por la transferencia de un electrón a través

de procesos de óxido-reducción. Puede participar en procesos biológicos en forma de anión o catión. En condiciones fisiológicas (pH desde 3 hasta 7 aproximadamente) los estados de oxidación IV y V del vanadio predominan como anión vanadato (H₂VO₄⁻) y como catión vanadilo (VO₂⁺), aunque pueden presentarse otras especies como los cationes (VO₃⁺, VO₂⁺) y los aniones (HVO₄²⁻, V₄O₁₂⁴⁻ y V₁₀O₂₈⁶⁻) de vanadio(V) y para el vanadio(IV) como el anión [(VO)₂(OH)₂], a un pH cercano a 7 (Thompson, 2001).

Este elemento participa en la síntesis de clorofila en organismo fotosintéticos y es un micronutriente para varias especies marinas y terrestres. En los últimos 10 años distintos compuestos de coordinación de vanadio y ligantes orgánicos e inorgánicos han adquirido una importancia especial en farmacología, y tienen actividad contra la diabetes y la obesidad, como anticonceptivo vaginal, e inclusive como inhibidor de crecimientos tumorales.

El vanadio(III) *d*² a pH cercano a 7 se encuentra exclusivamente en forma de catión V³⁺ y en el ambiente celular se encuentra formando compuestos de coordinación (Rodríguez-Mercado, 2006). El ión vanadato (VO₄³⁻) se comporta como un análogo estructural y electrónico del ión fosfato (PO₄³⁻), por lo que participa en reacciones de protonación similares; esto es debido a los valores cercanos de pK_a entre ellos. Gran parte de la importancia biológica de los compuestos de vanadio reside en estas analogías, ya que se han llevado a cabo reacciones enzimáticas para catalizar reacciones que involucran anhídridos de fosfatos y de ésteres de fosfatos, en organismos vivos (Crans, 2004).

La química de coordinación del vanadio es muy versátil. El vanadio(V) *d*⁰ y el vanadio(IV) *d*¹ forman un doble enlace con oxígeno, originando compuestos oxovanadatos u oxovanadilos. El vanadio(V) no tiene requerimientos estéricos muy rígidos y puede formar compuestos con diferentes números de coordinación, que presentan geometrías que van desde tetraédricas u octaédricas, hasta bipirámides tanto trigonales como

* Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Universidad 3000, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F. México.

Correos electrónicos: qoohl_kid_7@hotmail.com,
rozurigokas@gmail.com, balrog@servidor.unam.mx,
heparina250ml@gmail.com, norah@servidor.unam.mx

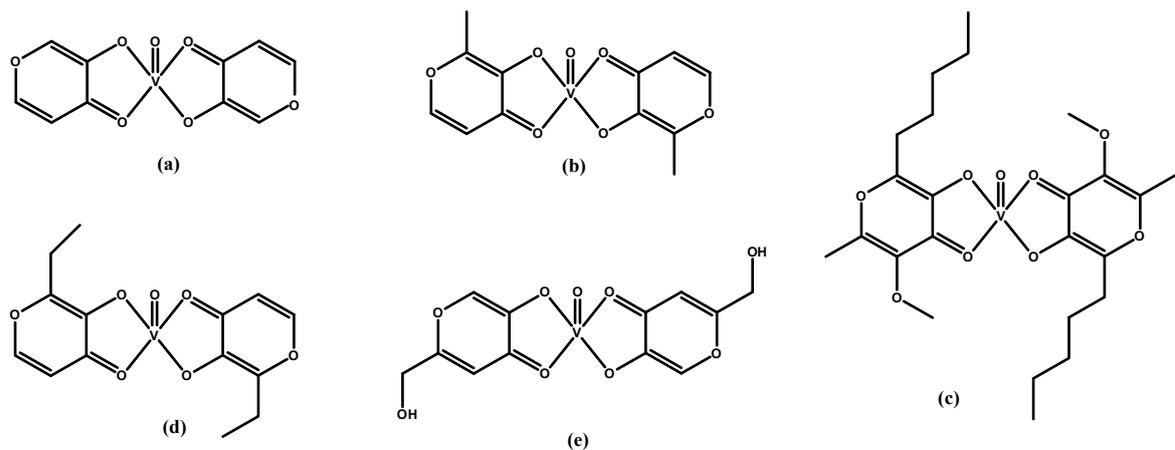


Figura 1. Compuestos de vanadio(IV) con relevancia en el tratamiento de diabetes tipo II, que presentan una geometría de pirámide de base cuadrada: a) bis(3-hidroxi-4-pironato)oxovanadio(IV); b) bis(maltolato)oxovanadio(IV); c) bis(alixinato)oxovanadio(IV); d) bis(etilmaltolato)oxovanadio(IV), y e) bis(kojato)oxovanadio(IV) (modificado de Meister Winter, 1996).

pentagonales. Por otro lado, el vanadio (IV) es mucho menos flexible y forma compuestos pentacoordinados con geometría de pirámide de base cuadrada y octaédricos distorsionados cuando aumenta su número de coordinación.

Vanadio en el tratamiento de diabetes

Los pacientes diabéticos padecen un desorden metabólico en el cual la hormona insulina no se produce en cantidad suficiente, tiene algún defecto o simplemente no se produce; esta hormona es la responsable del transporte de glucosa hacia el interior de las células.

La diabetes del tipo I es causada por una reducción en la producción de insulina por las células del páncreas, en la diabetes tipo II las células adquieren resistencia o insensibilidad a la acción de la insulina (Ramanadham, septiembre, 1989). Una de las soluciones para tratar los casos de diabetes de tipo II es encontrar una molécula alternativa a la insulina, que genere el mismo efecto y que no sea rechazada o desconocida por las células del organismo.

Desde 1899, antes del descubrimiento de la insulina por parte de Banting y Macleod, se administran dosis orales de vanadato de sodio para mejorar a los pacientes con diabetes mellitus (Sakurai, 2001). Recientemente se ha encontrado que algunos compuestos de vanadio (en su mayoría con estructura de pirámide de base cuadrada o bipirámide trigonal) ayudan en el tratamiento de la diabetes tipo II, ya que mimetizan la actividad de la insulina, entre ellos se encuentran compuestos con oxo-vanadio(IV), figura 1 (Meister Winter, 1996).

En la investigación para mejorar el tratamiento de la diabetes tipo I se ha aislado el compuesto bis(alixinato)oxovanadio(IV), obtenido a partir de alixinas encontradas en el ajo, figura 2. Su relevancia medicinal, junto con la de los cinco compuestos anteriores, ha sido comprobada en base a

diversas pruebas *in vitro* e *in vivo*, mostrando que la lipoficidad de las moléculas favorecen la mimetización del compuesto en sistemas biológicos animales (Adachi, 2006).

Los compuestos con vanadio parecen ser una excelente alternativa para ser utilizados como agentes hipoglucémicos orales, siendo la proteína transferrina la más viable para el transporte de los iones vanadio absorbidos en el organismo (Thompson, 2008), además de que su farmacocinética ha sido bien estudiada en el cuerpo humano como se puede observar en la figura 3.

Basándose en los descubrimientos anteriores se han realizado estudios clínicos, que en su mayoría mostraron resultados prometedores, como es el caso del decavanadato (1.0 mM) y bis-maltolato-oxovanadio(IV) (1.5 mM) que incrementa la captación de glucosa, cerca del 60%, lo cual produce una mejora en la actividad de la insulina en el humano (Pereira, 2009).

Se ha planteado que estos compuestos de vanadio pueden presentar efectos antitumorales (Thompson, 2001). Por último, se ha encontrado que algunos compuestos de vanadio podrían ser útiles en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (Wai-Yin Sun, 2007).

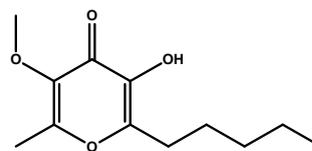


Figura 2. Estructura de una alixina encontrada en el ajo (Adachi, 2006).

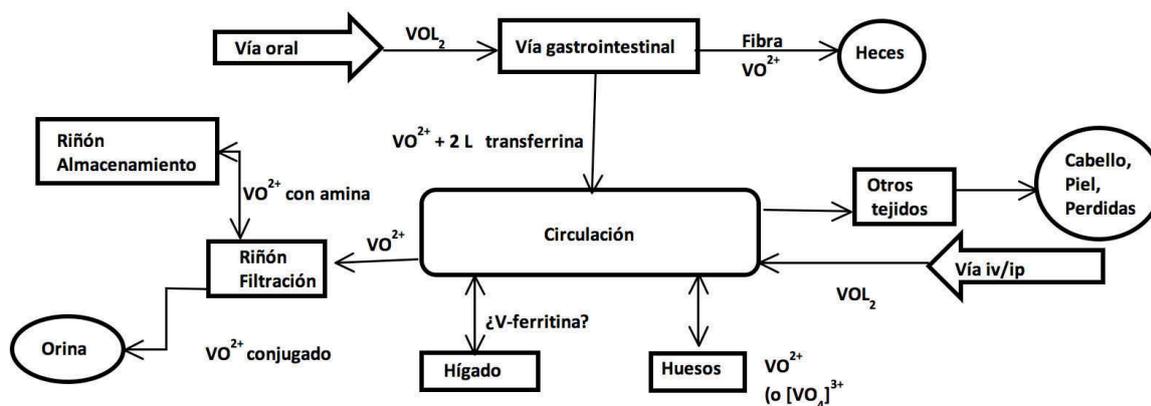


Figura 3. Farmacocinética de compuestos de vanadio con fórmula general VO_2 ; administrados via oral, intravenosa (iv) o intraperitoneal (ip) (modificado de Thompson, 2009).

PLATINO

Generalidades del platino (Greenwood, 2009)

El platino pertenece al grupo 10 de la tabla periódica y posee una configuración electrónica $[Xe] 4f^{14}5d^96s^1$. Tiene puntos de ebullición y de fusión mayores a los 1000°C . Posee una densidad de 21.45 g/cm^3 y es considerado un metal precioso. Se considera un metal noble, es decir, resistente a un ataque químico; sin embargo, es uno de los metales pesados más reactivos.

Puede formar compuestos en estado de oxidación 0, II, IV, V y VI. Los de mayor importancia biológica son platino(II) y (IV), cuya configuración electrónica es de d^8 y d^6 respectivamente.

En la química de coordinación de este elemento, los compuestos con platino(II) estabilizan una geometría plano cuadrada (d^8), mientras que los compuestos con platino(IV) (d^6) presentan una geometría octaédrica. El platino(II) es un ácido de Lewis blando, por lo que tiende a coordinarse con ligandos que contienen azufre y el fósforo; sin embargo, también son de gran importancia los compuestos que forma con ligandos nitrogenados.

Platino en el tratamiento del cáncer (Crichton, 2008; Ochai, 2008; Reedjik, 2003; Casas, 2002; Ronconi, Sadler, 2007)

Cis-platino o cis-DDP

Probablemente el compuesto de coordinación más importan-

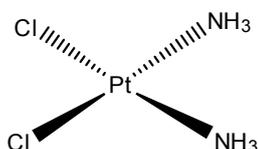


Figura 4. Geometría del $cis-[PtCl_2(NH_3)_2]$, cis-DDP.

te con actividad anticancerígena es el *cis*-diaminodicloroplatino(II), comúnmente llamado *cis*-platino o *cis*-DDP, figura 4.

El comienzo de la química inorgánica medicinal a partir de compuestos de coordinación se inició con el *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$. A pesar de que este compuesto fue descrito en 1845 no fue hasta 1964 que se descubrieron sus propiedades biológicas. Barnett Rosenberg investigaba el efecto de un campo eléctrico en la división celular en la bacteria *E. coli*, utilizando una solución de NH_4Cl y electrodos de platino. Durante el transcurso del experimento las bacterias dejaron de dividirse, perdiendo la habilidad de replicar su ADN, mientras que la síntesis de ARN y de las proteínas seguía activa. Al investigar las causas de este comportamiento se concluyó que se debía al compuesto *cis*- $[PtCl_2(NH_3)_2]$, que se había formado en la solución. Dado que el cáncer es una patología derivada del proceso de división incontrolado de cierto tipo de células, se decidió estudiar el efecto de este compuesto en un tumor sólido cancerígeno en ratas, mostrando excelentes resultados reduciendo notablemente su tamaño. A partir de 1970 el *cis*-DDP se investigó como agente anticancerígeno, para posteriormente ser aprobado para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.

Actividad anticancerígena del cisplatino

Diversos grupos de investigación han contribuido a la elucidación del mecanismo de acción del *cis*-DDP. Este se administra directamente por vía intravenosa y dada la alta concentración de iones cloruro en el plasma sanguíneo el compuesto se mantiene como una molécula neutra, lo que le permite atravesar la membrana celular por medio un mecanismo de difusión pasiva, o por un mecanismo de transporte activo llevado a cabo por una molécula transportadora de cobre. Una vez dentro de la célula, los iones cloruro son desplazados por moléculas de agua (figura 5), permitiendo que la molécula *cis*- $[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$ atraviese la membrana nuclear y se una a bases púricas del ADN (figura 6).

El enlace del platino(II) es preferentemente con los áto-

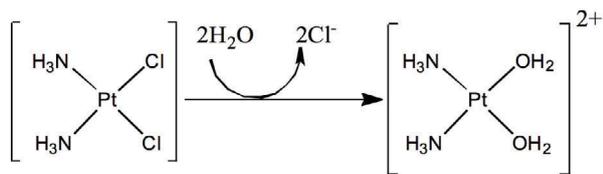


Figura 5. Intercambio de los iones Cl^- por moléculas de agua.

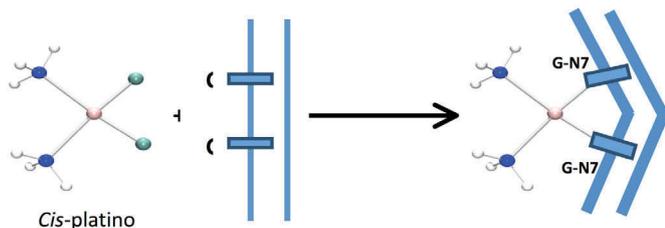


Figura 6. Unión del compuesto *cis*-platino(II) con el ADN.

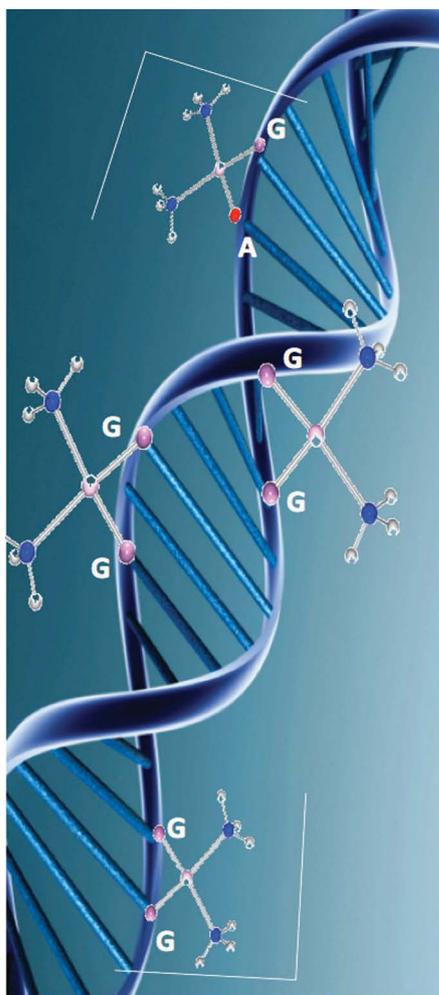
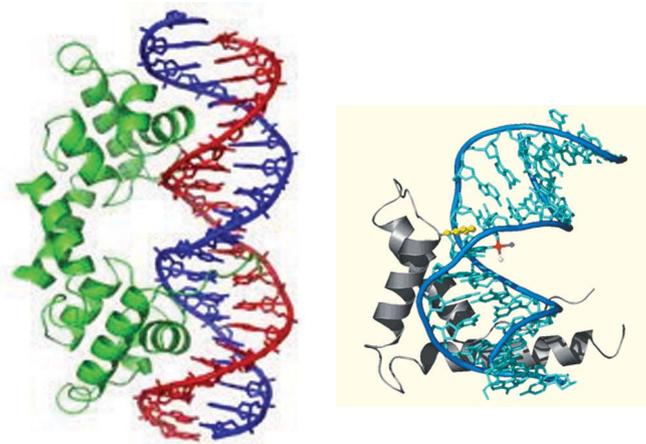


Figura 7. Diferentes sitios de enlace del platino con las bases purínicas del ADN, G = guanina, A = adenina, X = otra base, y el porcentaje en el que se presentan (modificado de Reedijk, 2003).



1,2-d(GG)intra-cadena (60-65%); 1,2-d(AG) intra-cadena (20-25%);
1,3-d(G-X-G) intra-cadena 1,2-d(GG) inter-cadena (2%) (1.5%)

Figura 8. Proteína reparadora del ADN (A); distorsión del ADN por la coordinación del *cis*-platino, anclando a la molécula reparadora e impidiendo la reparación del daño (B) (modificado de Reedijk, comunicación personal).

mos de nitrógeno (N7) de dos guaninas adyacentes de la misma cadena (intra-cadena), deformando la doble hélice e inhibiendo la replicación del ADN. En la figura 7 se muestran los posibles tipos de enlace que se llevan a cabo en menor proporción con el ADN.

En la figura 8 se muestra la proteína reparadora del ADN (A) y como al coordinarse el *cis*-platino se distorsiona el ADN, por lo que la proteína reparadora se ancla en ese sitio y ya no puede reparar el daño (B).

En la actualidad el *cis*-DDP es empleado preferentemente en el tratamiento de cáncer testicular, de ovarios, cabeza, cuello y vejiga.

Agentes de rescate (Casas, 2002)

Debido a la toxicidad que presenta el *cis*-platino, se administra junto con otros compuestos llamados "agentes de rescate". Estos compuestos son capaces de coordinarse con el platino que no ha llegado a las células cancerígenas; como el platino es un ácido blando tiende a formar compuestos sumamente estables con bases blandas, ya que los agentes de rescate poseen al menos un sulfuro que reacciona con el platino y pueden ser excretados por la orina, reduciendo así la toxicidad, ejemplos de estos agentes se muestran en la figura 9.

Debido a la elevada toxicidad que presenta *cis*-platino, ha sido necesario buscar nuevos compuestos que cumplan con la misma función pero que sean menos tóxicos.

Carboplatino (Casas, 2002; Reedijk, 2003)

Un gran número de compuestos de coordinación de platino han sido estudiados, sin embargo únicamente tres de ellos se encuentran en uso clínico, como es el carboplatino

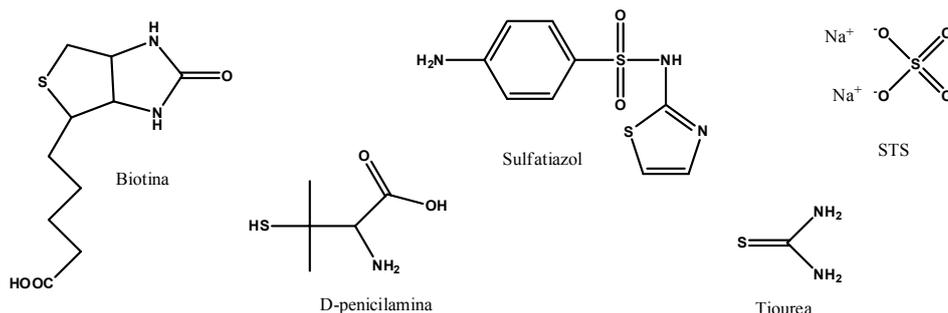


Figura 9. Agentes de rescate (modificado de Casas, 2002).

[diamino(1,1-ciclobutanodicarboxilato)platino(II), figura 10. Posee una actividad similar a la del *cis*-platino, se conoce comercialmente como “paraplatino” y es utilizado principalmente para cáncer de ovario.

Otros compuestos de platino

En la figura 11 se muestran nuevos compuestos cuadrados de platino(II) y octaédricos de platino(IV), que han mostrado actividad anticancerígena, pero aún no están en uso clínico.

ORO

Generalidades del oro (Greenwood, 2009)

Pertenece al grupo IB del sistema periódico; su número atómico es 79, la masa atómica es 196.97 uma y tiene la configuración electrónica $[\text{Xe}] 4f^{14}5d^{10}6s^1$. Con un solo electrón de valencia, el oro puede adoptar los estados de oxidación desde -1 a $+5$, siendo los más estables 0 , $+1$ y $+3$; su densidad es de 19.3 g/cm^3 , el punto de fusión de 1064.76°C .

El oro cristaliza en el sistema cúbico centrado en las caras, formando fácilmente cristales mixtos con otros metales (Cu, Ag, Pt, Pd).

Los compuestos de oro(I) se obtienen frecuentemente por descomposición térmica de compuestos de oro(III). Los compuestos de oro(I) tienden a estabilizar geometrías lineales, trigonales y tetraédricas; por otro lado, en los de oro(III) la geometría más estable es la plano cuadrada.

Propiedades terapéuticas (Shaw 1999)

El empleo de fármacos que contienen sales de oro se conoce como Crisoterapia (*del griego chrysos = oro*). El uso de estos

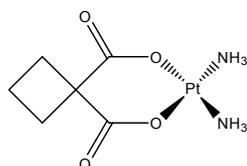


Figura 10. Estructura del carboplatin.

compuestos en la medicina moderna inició en 1890 cuando Robert Koch utilizó el compuesto de $\text{K}[\text{Au}(\text{CN})_2]$ contra el bacilo de la tuberculosis, ya que en esa época se creía que éste era el responsable de la artritis reumatoide. El tratamiento fue ineficaz contra el microorganismo, pero se comprobó que era efectivo contra la artritis reumatoide. Actualmente los compuestos de oro(I) con tiolatos son utilizados para tratar esta enfermedad y son muy eficientes para disminuir la inflamación, la destrucción de hueso y cartílago.

Adicionalmente se han llevado a cabo estudios en donde compuestos de oro muestran actividad antimicrobiana presentando un aumento en la actividad del sistema inmune (Shaw, 1999; Mohr, 2009), o han mostrado tener propiedades anticancerígenas (Shaw, 1999; Tiekink, 2003).

En este último caso se han sintetizado compuestos cuadrados planos de oro(I) y oro(III), con ligantes derivados de piridina, los cuales han demostrado tener actividad citotóxica en los linfoblastos T (en caso de leucemias) y en las células cancerígenas de ovario. Compuestos de oro (III) con ligantes que contienen azufre han mostrado tener efectos citotóxicos mayores a los del cisplatino, la actividad biológica de los compuestos se ve reflejada al actuar sobre las células resistentes e induciendo la apoptosis (muerte celular programada).

Artritis reumatoide (Shaw, 1999; Mohr, 2009)

Es una enfermedad crónica autoinmune, dolorosa e incapacitante, que causa inflamación y erosión progresiva en articulaciones. La causa de esta enfermedad es desconocida y las estrategias del tratamiento se centran principalmente en aliviar los síntomas y la prevención de los procesos destructivos; la terapia farmacológica utiliza medicamentos antiinflamatorios, agentes analgésicos y los antirreumáticos, como los compuestos de oro, que se utilizan para detener o demorar la progresión de la enfermedad y el daño del cartílago. Actualmente los síntomas de la artritis reumatoide son tratados con varios fármacos de oro.

Los compuestos de oro(I)

Los compuestos de oro(I) que son poco solubles en agua es necesario inyectarlos; los más solubles se pueden administrar por vía oral, pero se tratan de fármacos que actúan lentamente

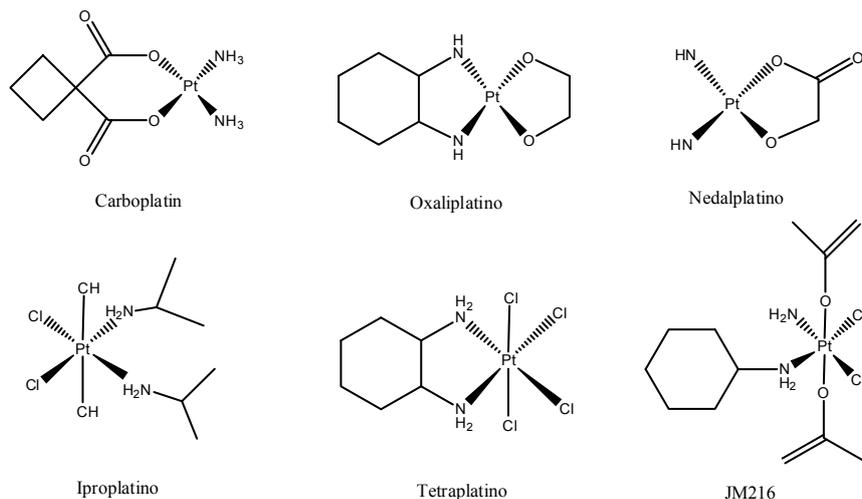


Figura 11. Diferentes compuestos de platino(II) y (IV) con actividad anticancerígena.

y la respuesta se observa hasta después de tres meses de haber iniciado el tratamiento (Velasco, 1998). Entre los compuestos de oro(I) están la aurotioglucosa (solganol), aurotiomalato (myocrisin), el aurotiosulfato (sanocrysin) y el trietilfosfino de (2,3,4,6-tetra-6-acetil-1-tio-β-D-glucopiranosato-S de oro) (auranofin), figura 12. Todos son derivados del Au(I) y contienen ligantes tiolato que permiten estabilizar el complejo pero que, al mismo tiempo, son lo suficientemente lábiles como para permitir las reacciones de intercambio con los ligantes biológicos.

El auranofin es empleado para el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes que no han presentado un efecto terapéutico favorable al tratamiento con esteroides. Otro fármaco es el myocrisin, el cual se suele utilizar para tratar la artritis reumatoide en pacientes adultos y en menores. En veterinaria, la tioglucosa es el medicamento de elección para tratar la enfermedad de “pamphigus” que tiene características autoinmunes similares a la artritis reumatoide.

El auranofin es soluble en agua y soluble en alcohol, es liposoluble, se une a los elementos celulares de la sangre, excretándose principalmente por las heces. Se encuentra como monómero; sólo tiene una ligera carga iónica neta en solución, y posiblemente no puede reaccionar con grupos sulfhí-

dricos; estas propiedades pueden facilitar su transporte a través de las membranas celulares y favorecer la absorción a través del tracto gastrointestinal y su distribución de los tejidos (Mohr, 2009).

Los compuestos de oro son capaces de inhibir la producción de especies oxigenadas activadas, como superóxido o radicales hidroxilo, que se producen en los procesos inflamatorios. Para ello se propone la acción de la mieloperoxidasa sobre el tiocianato (SCN^-) que conduce a la formación de cianuro que rápidamente reacciona con los compuestos de oro para dar $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$; este proceso metabólico es importante en las articulaciones inflamadas de los pacientes, y de esta forma el oro es fácilmente absorbido por las células.

El $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ tiene alta afinidad a proteínas plasmáticas, principalmente a albúmina, la cual es responsable del transporte de este compuesto de oro a través del plasma sanguíneo desde las articulaciones inflamadas hasta los riñones, y se excreta como $[\text{Au}(\text{CN})_2]^-$ a través de la orina. El oro se acumula en el sistema reticular endotelial y se elimina por el riñón (10-80%) e intestino (González, 2009; Mohr, 2009).

El auranofin inhibe la producción de la enzima TrxR, que es una proteína homodimérica. Pertenece a la familia de la glutatión reductasa, la enzima se encarga de un sustrato espe-

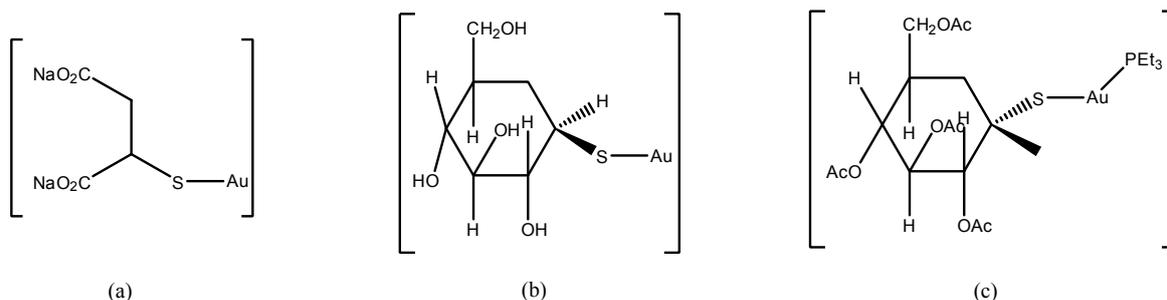


Figura 12. Estructura química de: a) aurotiomalato de sodio, b) aurotioglucosa y c) auranofin (Shaw, 1999).

cífico que se encuentra involucrado en muchos procesos (antioxidantes, síntesis de nucleótidos y en procesos patológicos como tumores, infecciones artritis reumatoide, etc.). La expresión de esta enzima se ha observado en diversas células causantes de cáncer y en células citostáticas que fueron atacadas por medicamentos anticancerígenos de platino; el auranofin actúa a nivel de la membrana mitocondrial.

El auranofin y el trióxido de arsénico causan inhibición en la síntesis celular de selenoproteínas; esto nos dice que no sólo atacan a las enzimas TrxR sino que también perturban toda la bioquímica correspondiente a la expresión de proteínas (Ott, 2009).

Otras aplicaciones

El descubrimiento de que el auranofin era activo frente a las células Hela y leucemia P233 *in vivo*, ha motivado la investigación de otros derivados análogos de éste fármaco ya que parece ser que su mecanismo de acción es similar al del cisplatino y consiste en la inhibición de la síntesis del ADN (Garza, 2008; Shaw, 1998).

Estudios clínicos que se han desarrollado en Japón sugieren que algunos compuestos de oro como la tioglucosa de oro son eficaces en el tratamiento del asma bronquial y existe evidencia de que algunos compuestos de oro pueden tener actividad antiviral, por ejemplo contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), ya que algunos pacientes que no toleraban el tratamiento convencional se les suministraba auranofin y experimentaban mejoría; esto se debe probablemente a que los compuestos de oro son capaces de inhibir la fusión del virus con la célula al modificar la cisteína (aminoácido esencial en el proceso de entrada del virus a la célula) (Garza, 2008).

Conclusiones

La importancia de los compuestos de coordinación en el tratamiento de diversas enfermedades cada día adquieren mayor relevancia, como es en el cáncer y la diabetes. Esto hace que la investigación en este campo sea un área relevante para mejorar las condiciones de salud de un gran número de personas. En el caso del vanadio, los estudios han demostrado que puede ser una alternativa viable como sustituto de la insulina empleándose en el caso de la diabetes tipo II.

Por otro lado, el *cis*-platino fue el generador en el desarrollo de un amplio campo de investigación para compuestos de coordinación anticancerígenos; éstos pueden resultar sumamente efectivos siempre y cuando la administración sea la adecuada ya que presentan una alta toxicidad.

Los compuestos de oro con uso medicinal se utilizan principalmente para el tratamiento de la artritis reumatoide; sin embargo, su mecanismo de acción aún no está totalmente comprendido y actualmente hay nuevas líneas de investigación en la búsqueda de nuevas aplicaciones terapéuticas como agentes anticancerígenos, antiinfecciosos, etc.

A pesar de lo reciente del área de la Química Inorgánica Medicinal, ya se tienen resultados exitosos con varios com-

puestos de coordinación con metales de transición que se encuentran en uso clínico; sin embargo, aún falta un largo camino que recorrer. Con base en el conocimiento adquirido sobre los mecanismos de acción de estos compuestos se abre la posibilidad de diseñar y sintetizar una amplia gama de nuevos compuestos más eficientes y con menor toxicidad, en donde la Química Inorgánica Medicinal tiene un gran potencial para generar nuevas aplicaciones terapéuticas.

Referencias

- Adachi, Y., Yoshida, J., Kodera, Y., Katoh, A., Takada, J., Sakurai, H., Bis(allixinato)oxovanadium(IV) complex is a potent antidiabetic agent: studies on structure-activity relationship for a series of hydroxypyrrone-vanadium complexes, *J. Med. Chem.*, **49**, 3251-3256, 2006.
- Aharon, Y., Mevorach, M., Shamoan, H., Vanadyl sulfate does not enhance insulin action in patients with type 1 diabetes, *Diabetes Care*, **21**, 2194-2195, 1998.
- Amano, R., Enomoto, S., Nobuta, M., Sakamoto M., Tsujioka R., Ambe F., Bone uptake of vanadium in mice: simultaneous tracing of V, Se, Sr, Y, Zr, Ru and Rh using a radioactive multitracer, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **10**, 145-148, 1996.
- Boden, G., Chen, X., Ruiz, J., George, D. V., Turco, S., Effects of vanadyl sulfate on carbohydrate and lipid metabolism in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Metabolism*, **45**, 1130-1135, 1996.
- Brichard, S. M., Okitolonda, W., Henquin, J. C., Long-term improvement of glucose homeostasis by vanadate treatment in diabetic rats, *Endocrinology*, **123**, 2048-2053, 1988.
- Casas, F., *Química Bioinorgánica*, Síntesis, 1ª edición, Madrid, España, 2002.
- Crans, D. C., Chemistry and insulin-like properties of vanadium(IV) and vanadium(V) compounds, *J. Inorg. Biochem.*, **80**, 123-131, 2000.
- Crichton, R. *Biological Inorganic Chemistry: an Introduction*, Elsevier, 1ª edición, Oxford, England, 2008.
- Cruz, O. J., Uckun, F. M., Vaginal contraceptive activity of a chelated vanadocene, *J. Contraception*, **72**, 146-156, 2005.
- Fricker, S. P., Medicinal chemistry and pharmacology of gold compounds, *Transit. Metal Chem.*, **21**, 377-383, 1996.
- Garza Ortiz A., Design Synthesis Characterization and Biological Studies of Ruthenium and Gold compounds with anticancer properties, PhD Thesis, Holanda, 2008.
- González M. A., Lopera-William., D., Arango-Villa A., *Manual de Terapéutica*, Corporación para Investigaciones Biológicas, 4ª edición, Medellín, Colombia, 1989.
- González, R., Suwalsky, M., Oro y sus propiedades terapéuticas, *Ciencia Ahora*, **24**, 16-21, 2009.
- Harland, B. F., Harden-Williams, B. A. Is vanadium of human nutritional importance yet?, *J. Am. Diet. Assoc.*, **94**, 891-894, 1994.
- Huheey, J., *Inorganic Chemistry: Principles of Structure and Reactivity*, Harper Collins, 4ª edición, New York, USA, 1993.

- Moeller, T. *Química Inorganica*, Reverte, 1ª edición, Barcelona España, 1999.
- Mohr F., *Gold Chemistry, Applications and Future Direccions in the life Sciences*, Wiley VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 1ª edición, Wuppertal, Germany, 2009.
- Ochiai, E. *Bionorganic Chemistry*, Elsevier, 1ª edición, Oxford, England, 2008.
- Ott I., On the medicinal Chemistry of gold complexes as anticancer drugs, *Coord. Chem. Rev.*, **253**, 1670-1681, 2009.
- Pereira, M. J., Carvalho, E., Eriksson, J. W., Crans, D., Aureliano, M., Effects of decavanadate and insulin enhancing vanadium compounds on glucose uptake in isolated rat adipocytes, *J. Inorg. Biochem.* **103**, 1687-1692, 2009.
- Ramanadham, S., Mongold, J. J., Brownsey, R. W., Cross, G. H., McNeil, Oral vanadyl sulfate in treatment of diabetes mellitus in rats, *Am. J. Physiol.*, **257**, H904 - H911, 1989.
- Reedjik, J., New clues for platinum antitumor chemistry: kinetically controlled metal binding to DNA, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **100**, 3611-3616, 2003.
- Rodríguez-Mercado, J. J., Altamirano-Lozano M. A., Vanadio: contaminación, metabolismo y genotoxicidad, *Rev. Int. Contam. Ambiental*, **22**, 173-189, 2006.
- Ronconi, L., Sadler P.J., Using coordination chemistry to design new medicines, *Coord. Chem. Rev.*, **251**, 1633-1648, 2007.
- Shaw C. F. III, Gold-based therapeutic agents, *Chem., Rev.*, **99**, 2589-2600, 1999.
- Shaw C.F. III. *Gold complexes with anti-arthritis, antitumoral and anti-HIV activity, in uses of inorganic chemistry in medicine*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 26-57, 1999.
- Thompson, K. H., Orvig C. Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase I, *J. Inorg. Biochem.*, **100**, 1925-1935, 2009.
- Thompson, K. H., Lichter, J., LeBel C., Scaife M. C., McNeill J. H., Orvig C., Vanadium treatment of type 2 diabetes: A view to the future, *J. Inorg. Biochem.*, **103**, 554-558, 2009.
- Tiekink E. R. T., Gold compounds in medicine: potencial anti-tumor agents, *Gold Bulletin*, **36**, 117-124, 2003.
- Velasco-Martín A., Álvarez-González F. J., *Compendio de Psiconeurofarmacología*, Díaz de Santos S.A., Madrid España, 1998.
- Winter M., Butler A., Inactivation of vanadium bromoperoxidase: formation of 2-oxohistidine, *Biochemistry*, **35**, 11805-11811, 1996.
- <http://www.chemphys.lu.se/research/projects/oxovanad/>
<http://ces.iisc.ernet.in/energy/HC270799/HDL/ENV/envsp/Vol348.htm>
<http://diabetesstop.wordpress.com/2007/05/01/la-incidencia-del-magnesio-y-el-vanadio-en-la-diabetes-tipo-2/>
http://www.dsalud.com/medicinaorto_numero33c.htm



Educación

Química

Gracias a la DGAPA-UNAM

Educación Química agradece a la Dirección General de Asuntos del Personal Académico de la Universidad Nacional Autónoma de México el apoyo otorgado a través del Proyecto

PAPIME PE200211