



Imagen tomada de <http://mexico.cnn.com/salud/2012/10/03/la-diabetes-una-enfermedad-de-alto-costo-si-no-la-atiendes-a-tiempo>

## Vanadio, una esperanza para los diabéticos

Hugo Rico Bautista

### Descubrimiento del vanadio en México

De los elementos de la tabla periódica, el vanadio probablemente es el más cercano a México, incluso podríamos nacionalizarlo si me pongo sentimental. Sin embargo, la historia de este metal de transición hace ver que fue otro país el que se llevó el crédito de su descubrimiento. En 1795, en la Nueva España, el químico Andrés Manuel del Río comenzó a trabajar en el Real Seminario de Minería, una institución creada por Fausto de Elhuyar en 1792, quien a pesar de que descubrió el wolframio hoy llamado tungsteno no se le dio el crédito correspondiente, ésa es una historia similar a la del vanadio. En 1801, unos años antes del comienzo de la independencia de México, Andrés Manuel del Río analizando unas muestras de minerales que contenían el llamado en aquel entonces plomo pardo de Zimapán en el estado de Hidalgo, encontró un nuevo elemento químico al que llamó pancromo por la “universalidad” de colores de sus óxidos,

disoluciones y precipitados, como él mismo lo escribió, aunque posteriormente lo llamó eritronio, porque al calentar sus sales se ponían de color rojo. Este descubrimiento se le comunicó a Alexander von Humboldt, quien a su vez lo entregó al químico francés Hippolyte Victor Collet-Descotils, que había confirmado la existencia del cromo como nuevo elemento, y respondió a von Humboldt que el metal que le había entregado era cromo y no un nuevo elemento. Fue así como el descubrimiento de del Río quedó en el olvido hasta 1830, cuando el sueco Nils Gabriel Sefström hizo un análisis de este elemento y descubrió que era nuevo; lo llamó vanadio en honor a la diosa escandinava *Vanadis*. Como una manera de reconocer el trabajo realizado por Andrés Manuel del Río, se han hecho intentos de cambiarle el nombre al vanadio. Por ejemplo tomar en cuenta que en 1831 el geólogo George William Featherstonhaugh sugirió que el vanadio debía llamarse rionium. Más recientemente, Modesto Bargalló Ardévol, profesor de química en el Instituto Politécnico Nacional, propuso en 1959 ante la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada que se cambiara el nombre de vanadio por el de eritronio; sin embargo, las sugerencias no han tenido respuestas favorables.

### **Vanadio en nuestra vida**

El vanadio ha estado presente siempre en nuestras vidas, pues se encuentra en pequeñas cantidades en muchos alimentos que consumimos cotidianamente como la pimienta, los huevos, algunos aceites vegetales, los cereales, en la carne bovina, en aves y peces, en algunos mariscos, en las setas, en el perejil y en muchos más. Actualmente se le considera un micronutriente esencial pues su carencia puede provocar deterioro óseo, disminución en la producción de leche materna, abortos espontáneos y problemas en la absorción y degradación de lípidos y carbohidratos. Además, participa en diferentes procesos de los seres vivos, por ejemplo en la síntesis de clorofila de las plantas.



**Figura 1.** Imagen de un tunicado, especie marina que almacena vanadio para la formación de su pared corporal. Tomada de <http://curiosidades.batanga.com/2011/06/22/los-tunicados-monstruos-marinos>.

Los compuestos de vanadio tienen diversas aplicaciones que se han ido descubriendo como fruto de largas investigaciones. Por ejemplo, algunos tienen actividad antifúngica y antibacteriana, y otros tienen propiedades anticancerígenas en leucemias y cánceres de ovario y próstata. Algunos más tienen propiedades contra la obesidad, debido a que disminuyen la expresión de los péptidos que actúan en el hipotálamo; éstos son los responsables de regular las señales de algunas actividades como la alimentación y la ingesta de líquidos. Esto último los relaciona con otra enfermedad, la diabetes, donde el vanadio puede servir como sustituto de la insulina.

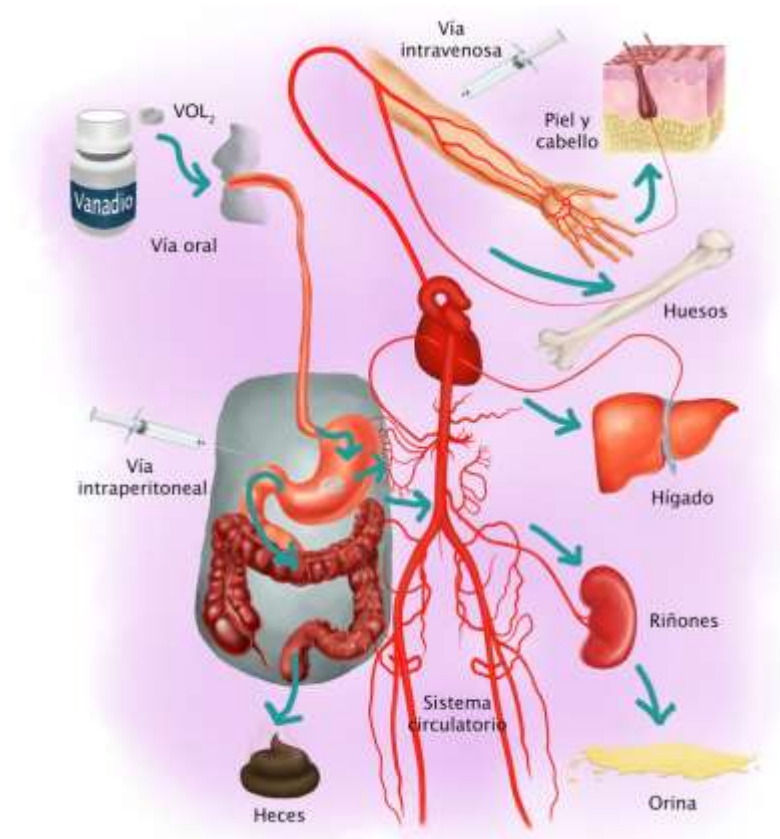
## Vanadio como sustituto de la insulina

El descubrimiento de los compuestos de vanadio que sustituyen la insulina fue hecho por casualidad como tantos otros en la ciencia. En 1977 varios grupos de investigación alrededor del mundo reportaron anomalías en ensayos con la enzima ATPasa para hidrolizar ATP, cuyos suministros eran comprados a la empresa *Sigma Chemical Co.* L. Josephson y L. C. Cantley de la Universidad de Harvard, notaron que las anomalías se debían a la presencia de vanadatos; esta observación tuvo distintos efectos, pero uno de los más relevantes fue que Edward Toldman, en 1979, en un simposio en Munich, Alemania, sugirió que los compuestos de vanadio podían tener un efecto antidiabético profundo debido a que estudios previos habían demostrado que el vanadio es similar al grupo fosfato en tamaño y carga, por lo que podía mimetizar sus funciones. Como se ha constatado hoy en día, la suposición fue cierta; sin embargo Edward Toldman no fue el primero en sugerir esto ni en aplicarlo. Ochenta años antes, M. B. Lyonnet, M. Martin y M. Laran publicaron dos artículos en *La Presse Médicale*, donde contaban que medicaron por algunos meses a 60 pacientes con sales de vanadio y tres de ellos sufrían diabetes. No se observaron efectos secundarios en ningún paciente, pero dos de los tres con esta enfermedad dijeron haber tenido una disminución en los niveles de azúcar. Este ensayo con todo y las precariedades de la época, sentó un antecedente para utilizar metales en terapias medicinales (ver [“¿Metales tóxicos o medicamentos?”](#) en *Cienciorama*).

Para explicar cómo funcionan los compuestos de vanadio tenemos que tener en mente las características de la diabetes, recordemos que existen dos tipos de diabetes: la tipo 1 que se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina y la tipo 2 en la que el organismo no sintetiza suficiente insulina o es incapaz de utilizarla adecuadamente. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, en México hay cerca de 6.5 millones de personas diagnosticadas con diabetes. La insulina es secretada en el páncreas cuando se encuentra una elevada concentración

de glucosa en sangre. En una célula normal la insulina se une a su receptor de insulina, esto activa una serie de reacciones dentro de la célula que le posibilitan absorber las moléculas de glucosa provenientes del torrente sanguíneo, pues una de las principales funciones de la insulina es transportar la glucosa de la sangre a las células. La glucosa es la molécula que se encarga de generar energía en la célula al formar ATP en su proceso de degradación.

Los primeros compuestos de vanadio que se probaron con un enfoque antidiabético fueron algunas de sus sales inorgánicas, como el sulfato de vanadilo o el ortovanadato de sodio. Al usarlas se observó que normalizaban la concentración de glucosa en sangre, aunque provocaban algunos problemas colaterales como irritaciones gastrointestinales y en algunos casos no modulaban correctamente los niveles de glucosa. La principal característica de estos compuestos es que se parecen estructuralmente al grupo fosfato, como se mencionó antes. Existen una gran cantidad de enzimas que son dependientes de este grupo, como las fosfatasas; en particular se ha observado que la proteína tirosina fosfatasa 1B está involucrada con el mal funcionamiento de la insulina. Se ha propuesto que el mecanismo de los compuestos de vanadio está relacionado con la inhibición de la proteína tirosina fosfatasa 1B, que mejora la absorción de glucosa en la célula y disminuye la concentración de glucosa en sangre, aunque no se descartan otros posibles mecanismos.



**Figura 2.** Se piensa que los compuestos de vanadio de fórmula  $VOL_2$  siguen el siguiente esquema de acción: entran por vía oral al sistema circulatorio y de ahí pueden ir a los huesos, al cabello y a la piel o ser excretados por riñones o heces. Vía interperitoneal o intravenosa entran al sistema circulatorio y de ahí pasan a diferentes tejidos, pueden ser excretados por la orina. Modificado de Thompson 2006.

Las sales de vanadio fueron un hallazgo sorprendente cuando se descubrió su actividad insulinomimética, y es que podían ser administradas por vía oral permitiendo eliminar o disminuir significativamente la necesidad de inyecciones de insulina en pacientes diabéticos que la utilizan como único medio para controlar sus niveles de glucosa. La relevancia de esto radica en que la insulina es una hormona que no se activa vía oral debido a que se degrada por el pH ácido de los jugos gástricos. Es por ello que los pacientes tienen que inyectársela diariamente de forma intramuscular.

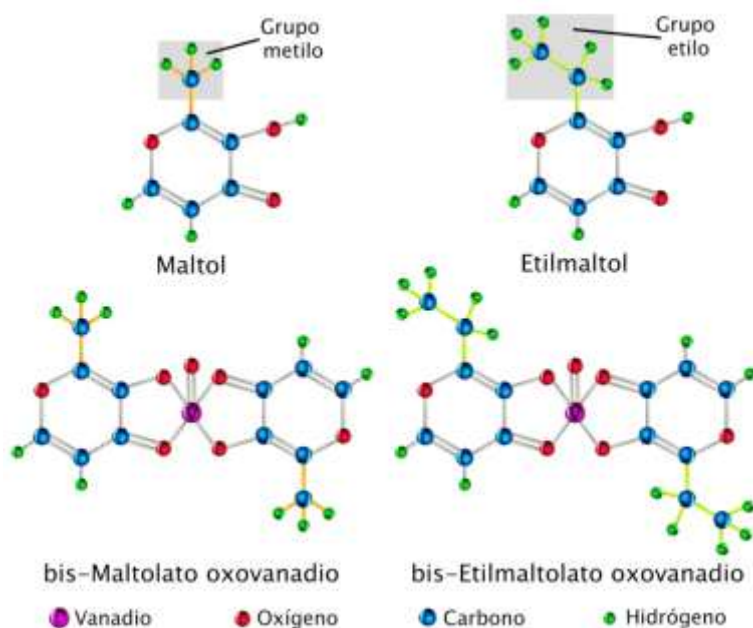
La insulina además de controlar los niveles de glucosa en sangre, contrarresta el catabolismo de hormonas (degradación de moléculas



grandes en pequeñas) como el glucagón, que tiene una participación importante en el metabolismo sobre todo de la glucosa, ya que suprime su producción en el hígado. El hígado almacena glucógeno y éste se degrada a glucosa cuando es necesario. Los compuestos de vanadio no pueden replicar este efecto en el hígado y por eso los compuestos de vanadio no pueden sustituir de forma completa la acción de la insulina, pero sí en gran medida cuando se trata de disminuir la concentración de glucosa en sangre.

### Un agregado para asimilarlo mejor

Con la idea de mejorar las características de los compuestos de vanadio inicialmente probados, el grupo del Dr. Chris Orvig, en la Universidad de British Columbia en Vancouver, Canadá, sintetizó los compuestos de oxovanadio con maltol y etilmaltol que por tener átomos de oxígeno unidos al vanadio mejorarían su biodisponibilidad oral, es decir, lo harían más soluble en agua. Además de que el maltol y etilmaltol son compuestos aprobados por diferentes agencias internacionales de control de drogas y alimentos.



**Figura 3.** Arriba. Estructuras del maltol y etilmaltol, ambos compuestos utilizados en la industria alimenticia. Abajo. Estructuras de los compuestos de vanadio que han sido probados como sustitutos de la insulina, donde el vanadio se encuentra unido a cinco oxígenos.

Con ambos complejos de vanadio se mejoró la absorción y retención en tejidos necesaria para un efecto prolongado de estos compuestos y a una menor dosis. Ambos compuestos de oxovanadio han pasado por diversas pruebas para conocer su metabolismo, biodistribución, excreción, y en general su mecanismo de acción en el cuerpo humano. En todos los ensayos que se realizaron los resultados fueron mejores que los compuestos inicialmente utilizados como el sulfato de vanadilo. Por ejemplo, actualmente el bis-etilmaltolato oxovanadio ha superado las primeras fases clínicas, es decir se encuentra en pruebas con humanos cuya primera fase se llevó a cabo en el año 2000 en *Medeval Ltd*, con sede en Manchester, Reino Unido. El objetivo era probar la tolerancia y seguridad del compuesto en personas sanas, y se reportó que no hubo daños adversos en los voluntarios. La segunda fase de pruebas clínicas la realizó *Akesis Pharmaceuticals, Inc.* en La Jolla California. Estas pruebas tuvieron como objetivo dar pequeñas dosis diarias del compuesto, en un tratamiento de 28 días, a nueve personas que tenían diabetes tipo 2, de las cuales a siete se les dio el tratamiento con vanadio y a dos se les dio un placebo. De esta etapa se observó que en cinco de los siete pacientes que llevaron el tratamiento con vanadio disminuyó la glucosa en sangre; en todos los casos se mostró una buena aceptación al medicamento, es decir, no hubo efectos secundarios graves. Por el contrario, en los voluntarios que tomaron el placebo hubo un ligero aumento en sus niveles de glucosa. Aunque tal vez el mayor hallazgo de estas pruebas es que no hay ninguna evidencia de que los compuestos de vanadio provoquen tolerancia en pacientes con diabetes tipo 2, es decir que se requiera de



una mayor dosis conforme se administra el medicamento para obtener el efecto deseado.

### **Investigaciones sobre vanadio en México**

Como hace más de 200 años con el descubrimiento del vanadio, hoy en día siguen las investigaciones sobre este metal en México, investigadores del Departamento de Farmacia, de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla y del Departamento de Ciencias Básicas, Ingeniería y Tecnología de la Universidad Autónoma de Tlaxcala han colaborado en diversos artículos referentes a compuestos de vanadio como sustitutos de la insulina. Incluso el Dr. José Antonio Guevara García publicó recientemente el libro *La investigación del vanadio en la BUAP*, en colaboración con diversos investigadores mexicanos acerca del uso de compuestos de vanadio y sus aplicaciones en medicina, lo que atestigua que México realiza investigaciones sobre aplicaciones del vanadio de vanguardia.

Si bien las investigaciones de los compuestos de vanadio como sustitutos de la insulina no está terminada, (en México actualmente se trabaja con algunos compuestos de vanadio llamados decavanadatos, que al parecer tienen una actividad similar a los ya mencionados anteriormente) sí puede ser ya una esperanza para pacientes con esta enfermedad, en un afán por disminuir sus niveles de glucosa en sangre y de mejorar su calidad de vida.

### **Bibliografía**

#### **Divulgación**

- Pedro Julián Pereyra, *Anales de Ciencias Naturales*, **1804**, 30-33.
- Andoni Garritz Ruiz, “Breve historia de la educación química en México” *Bol. Soc. Quím. Mex.*, **2007**, *1(2)*, 77-97.
- Contreras-Cadena, D.A., Gómez-Pech, C, Rangel-García, M., Ruiz-Hernández, A., Martínez-Bulit, P., Barba-Behrens, N. “La importancia del vanadio en los seres vivos” *Educ. Quím.* **2014**, *25*, 245-253.

## Especializadas

- Thompson, K.H., Orvig, C. “Vanadium in diabetes: 100 years from phase 0 to phase 1” *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 1925-1935.
- Scior, T.; Hans-Georg, M.; Guevara-García, J.A.; Koch, W. “Antidiabetic Bis-Maltolato-OxoVanadium(IV): Conversion of inactive trans- to bioactive cis-BMOV for possible binding to target PTP-1B” *Drug Design Development and Therapy* **2008**, *2*, 221-231.
- Pessoa, J.C.; Etcheverry, S.; Gambino, D. “Vanadium compounds in medicine” *Coord. Chem. Rev.* **2014**,