

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica XVI. Compuestos de Bismuto

Enrique J. BARAN y Gloria E. TOBON ZAPATA

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

RESUMEN. Se presentan algunos comentarios generales sobre aspectos clásicos de actividad farmacológica asociada a diferentes compuestos simples de bismuto. Luego se analizan en detalle los efectos del llamado "subcitrato de bismuto coloidal" en el tratamiento de las úlceras gástricas, así como las propiedades químicas y estructurales de esos preparados.

SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. XVI. Bismuth Compounds". Some comments on classical aspects related to the pharmacologic activity of some simple bismuth compounds are made. The effects of the so called "colloidal bismuth subcitrate" in the treatment of gastric ulcers as well as the chemical and structural properties of these preparations are analyzed in detail.

Diversas sales y compuestos simples de bismuto se han venido utilizando en medicina y farmacología durante más de doscientos años para el tratamiento de variadas afecciones y desórdenes ^{1,2}. En años recientes ha renacido notablemente el interés en torno a algunos de estos compuestos, fundamentalmente en relación a sus positivos efectos en el tratamiento de ciertos desórdenes gástricos. Esta situación nos ha inducido a presentar algunos aspectos recientemente descubiertos en torno a la acción farmacológica de compuestos de bismuto, junto con una breve revisión de la farmacología clásica de este elemento, ya mejor conocida y establecida.

ALGUNOS ASPECTOS BASICOS DE LA QUIMICA DEL BISMUTO

El bismuto es el elemento más pesado del grupo 15 del sistema periódico y es el que muestra las propiedades más marcadamente metálicas dentro del grupo. Su óxido más importante, el Bi_2O_3 , es decididamente básico, en comparación con las características anfotéricas que presentan los óxidos de arsénico y antimonio. Asimismo, tanto el bismuto metálico como el óxido reaccionan fácil y rápidamente con oxoácidos, generando sales simples. Su estado de oxidación más importante

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia, Bismuto, Úlceras gástricas.

KEY WORDS: Pharmacotherapy, Bismuth, Gastric ulcers.

es el +3, mientras que el estado +5 es menos estable que en el arsénico o el antimonio (consecuencia del llamado "efecto de par inerte")³.

Un aspecto relevante de su química, y particularmente importante en relación a sus efectos farmacológicos, es la facilidad con que el Bi(III) se hidroliza en solución, causando la precipitación de oxosales complejas. Muchas de ellas contienen el oxocation BiO^+ ("bismutilo"), una de las especies de bismuto más típicas e importantes generadas en una variedad de procesos hidrolíticos. Sin embargo, es interesante comentar que antes de la precipitación de estas especies insolubles se ha podido establecer con certeza la formación de diferentes oxocaciones poliméricas en solución^{3,4}.

EJEMPLOS DE COMPUESTOS DE BISMUTO UTILIZADOS COMO FARMACOS

Una gran variedad de compuestos diferentes de Bi(III) se han utilizado a partir del siglo XVII para el tratamiento de diversas enfermedades y desórdenes.

Uno de los más antiguamente empleados es el nitrato de bismuto (*magisterium bismuti*). A éste se agregaron posteriormente varias sales básicas de estructuras y composiciones no siempre bien definidas, algunas sales de ácidos orgánicos y algunos compuestos simples como el cloruro y el óxido de Bi(III). En lo que sigue habremos de comentar brevemente los aspectos salientes y las aplicaciones de estos compuestos.

El *subcarbonato de bismuto* es un producto de composición variable que habitualmente se prepara por agregado de una solución acidificada de nitrato de bismuto a una solución caliente de carbonato de sodio. Este preparado contiene seguramente una mezcla de carbonato y carbonatos básicos de bismuto y/o bismutilo. En forma similar se puede obtener el *subgalato de bismuto*, adicionando una solución de ácido gálico a otra de nitrato de bismuto en medio acético. Por su parte el llamado *magma de bismuto*, también conocido como *leche de bismuto* o *crema de bismuto*, es una suspensión acuosa de una mezcla de carbonato básico e hidróxido de bismuto. Estos tres preparados se han utilizado largamente como antiácidos, considerándose -ya desde antiguo- que los mismos no tenían sólo esa actividad, esencialmente asociada a los respectivos aniones, sino también una cierta acción antiséptica y protectora de las mucosas gastrointestinales⁵.

El subcarbonato presenta también buenas propiedades astringentes, habiéndose encontrado algunas aplicaciones en la industria cosmética en la preparación de lociones y polvos faciales. También el *cloruro* y el *ioduro de bismutilo* han sido utilizados en dermatología como antisépticos y astringentes y el subgalato aún se sigue comercializando en algunos países como agente cicatrizante de uso externo.

A principios de siglo se utilizaron, durante algunos años, el nitrato básico y el subcarbonato de bismuto como radiopacos, los que fueron gradualmente desplazados por el sulfato de bario⁵.

Diversos compuestos de bismuto tuvieron también una cierta importancia en el tratamiento de la sífilis y la frambuesia. En general se trataba de compuestos poco definidos químicamente, que se obtenían por tratamiento de hidróxido de bismuto (o bismutilo) con diversos ácidos orgánicos como el cítrico, málico o tartárico y otros ácidos polihidroxicarboxálicos⁶. También una sal doble de composición $\text{BiI}_3 \cdot 2\text{NaI}$ alcanzó una cierta difusión en este tipo de tratamientos. Sin embar-

go, todos estos compuestos fueron prácticamente olvidados luego del descubrimiento de la penicilina.

El espectro de acción de todos los compuestos de bismuto mencionados es bastante similar. Su efectividad y toxicidad está relacionada de alguna manera a la facilidad con la que el Bi(III) reacciona con grupos sulfhidrilo y las diferencias entre todos los fármacos mencionados debe buscarse, ante todo, en sus diferencias de solubilidad, su tolerancia por parte del organismo y la magnitud de resorción del metal que los mismos permiten ⁶.

A mediados de la década del 70 se describieron en Francia y en Australia casos de encefalopatías graves como consecuencia de intoxicaciones con bismuto. Si bien probablemente estos casos se originaron en pacientes que recibieron durante años dosis relativamente elevadas de sales de bismuto, el hecho generó una creciente y severa restricción en la utilización de los compuestos de este metal como fármacos.

ASPECTOS RECIENTES DE FARMACOTERAPIAS A BASE DE BISMUTO

Como consecuencia de las restricciones recién mencionadas en la utilización de compuestos de bismuto, se comenzó a establecer un sistema diferente para el tratamiento de las úlceras gástricas basado en el uso de una combinación de antagonistas de los receptores histamínicos H₂ y antiácidos. Los primeros, entre los que se pueden mencionar la cimetidina, la ranitidina y la famotidina ⁷, tienden a reprimir la secreción ácida, mientras que los segundos (p.ej. hidróxidos de aluminio o magnesio) ayudan a elevar el pH del contenido estomacal, por neutralización de la acidez gástrica.

Sin embargo, a partir de 1983 se produce un nuevo florecimiento en relación a la potencialidad de los compuestos de bismuto para el tratamiento de este tipo de desórdenes gástricos. En ese año se descubre una bacteria Gram-negativa presente en la mucosa gástrica de pacientes afectados de gastritis o de úlceras duodenales ⁸. Originalmente se denominó a esta bacteria *Campylobacter pyloridis* y luego *C. pylori*, siendo su actual denominación *Helicobacter pylori* ¹.

Aparece ahora como muy probable que la bacteria sea responsable de las gastritis crónicas que luego predisponen al paciente a la generación de úlceras pépticas e inflamaciones duodenales.

El hecho de que se sabía desde antiguo que varios de los preparados de bismuto mencionados en la sección anterior mostraban un efecto muy beneficioso en el tratamiento de cuadros de úlcera volvió a atraer la atención hacia ellos, pero enfocada ahora hacia la posibilidad de que el bismuto pudiera tener una efectiva acción antibacteriana.

El compuesto más estudiado en esta nueva etapa de las farmacoterapias a base de bismuto ha sido el *subcitrate de bismuto coloidal* (comúnmente denominado CBS = *colloidal bismuth subcitrate*) que se comercializa en varios países bajo diversas marcas registradas (p.ej. *De-Nol*, *Telen*). Este compuesto posee un efecto antibacteriano directo sobre el *H. pylori* y las bacterias tratadas con él muestran un depósito de bismuto tanto superficial como interno.

Las propiedades químicas generales del CBS parecen contribuir adicionalmente a su acción antiulcerosa; la solución coloidal es precipitada en el medio

ácido que predomina en el estómago en forma de una mezcla de cloruro de bis-mutilo y citrato de bismuto, estimándose que un 90% de esta precipitación ocurre en los cráteres ulcerosos del paciente ⁹, mientras que el tejido sano normal prácticamente no es afectado. La capa protectora así generada ayuda a prevenir la difusión de acidez hacia la zona ulcerada y promueve su reepitelización ^{1, 10}.

Estos descubrimientos han transformado al CBS en un fármaco de amplia utilización clínica y varios estudios recientes han demostrado que posee una eficacia al menos similar a la de los antagonistas de H₂, cimetidina y ranitidina ^{1, 6}. Otros estudios recientes han demostrado que con la aplicación combinada de CBS y algunos antibióticos se alcanzan efectos de erradicación del orden del 75% ^{6, 11}.

ASPECTOS QUIMICOS Y ESTRUCTURALES DEL SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL

Como ya se mencionó, muchos de los preparados a base de bismuto son relativamente complejos desde el punto de vista químico y estructural. El CBS no es una excepción a esta regla y sólo muy recientemente comienza a tenerse una imagen más o menos clara sobre sus características generales. Los productos comerciales aparecen como una mezcla relativamente compleja de compuestos de bismuto y potasio y/o amonio, cuya composición es fuertemente dependiente del pH. En la edición más reciente del *Index Merck* ¹² se lo describe como un complejo polinuclear de Bi(III) con la fórmula empírica aproximada $K_3(NH_4)_2Bi_6O_3(OH)_5(Hcit)_4$.

Algunos estudios sistemáticos recientes en torno a los citratos complejos que puede formar el Bi(III) han comenzado a aclarar un poco el intrincado panorama en torno a este tipo de compuestos ^{11, 13-15}.

El ácido cítrico (Figura 1) contiene tres grupos carboxílicos ionizables y una función alcohol que, perdiendo un protón, también puede constituirse en un potencial sitio de coordinación. De hecho, en los complejos bien caracterizados el citrato actúa a veces como especie tri- y otras como especie tetra-negativa.

El complejo estequiométricamente más sencillo hasta ahora descrito responde a la formulación $KBi(cit).3H_2O$. El bismuto aparece coordinado por dos oxígenos carboxílicos y el oxígeno alcohólico del ácido cítrico, totalmente deprotonado, como se muestra en la Figura 2. La esfera de coordinación del Bi(III) se completa con dos moléculas de agua y el grupo carboxilato libre sirve para establecer unión con otro agrupamiento similar, generando una estructura tridimensional compleja.

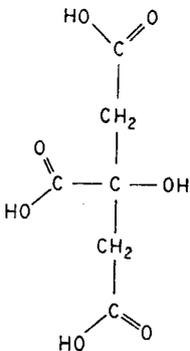


Figura 1. Estructura del ácido cítrico (en el texto *Hcit* se refiere al anión tri-negativo por deprotonación de los tres carboxilatos y *cit* al anión tetrane-gativo por deprotonación adicional del grupo alcohol).

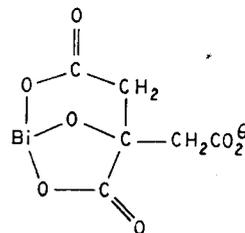


Figura 2. Constitución del anión complejo $[Bi(cit)]^-$ (adaptado de Herrmann *et al.* ¹¹)

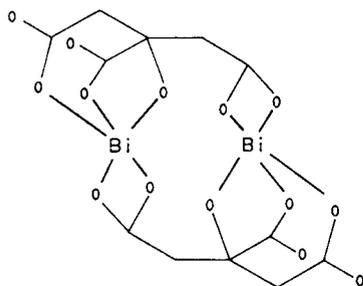


Figura 3. Representación esquemática de la unidad dinuclear (Cit)Bi-Bi(cit) presente en varios complejos de Bi(III) con ácido cítrico (adaptado de Asato *et al.* ¹⁴).

Tipo	Fórmula	x
1	$K_{5-x}(NH_4)_x[Bi_2(cit)_2(Hcit)](H_2O)_{13}$	0,25-1,00
2	$K_{1-x}(NH_4)_x[Bi(cit)](H_2O)$	0,00-0,10
3	$K_{1-x}(NH_4)_x[Bi(cit)(H_2O)](H_2O)$	0,50-1,00
4	$K_{6-x}(NH_4)_x[Bi_6O_4(OH)(cit)_3(H_2O)_3](Hcit)$	3,00-6,00
5	$(NH_4)_4[Bi(cit)(Hcit)(H_2O)_2](H_2O)$	
6*	$K_{1-x}(NH_4)_x[Bi(cit)(H_2O)](H_2O)_2$	0,50-1,00

Tabla 1. Citratos de bismuto sólidos caracterizados experimentalmente, con potasio y amonio como contra-cationes. *Este compuesto es probablemente idéntico al reportado como $KBi(cit).3H_2O$ (Herrmann *et al.* ¹¹).

La complejidad de los sistemas hasta ahora identificados se hace evidente al observar la Tabla 1. De todas formas, en la mayor a de ellos aparece involucrada una unidad estructural dinuclear del tipo (cit)BiBi(cit) (ver Figura 3) que aparece como la "subunidad" más estable en la química de los citratos de bismuto ^{14,15}, permitiendo suponer que el CBS, que está constituido por una mezcla de productos amorfos, podría generarse a partir de agregados de estas subunidades a través de enlaces por puentes de hidrógeno y de citrato ¹⁵. Por otro lado, estas unidades podrían ser, en parte, responsables de la estabilidad de los citratos de bismuto frente a la elevada acidez gástrica.

Otro aspecto interesante que revela la Tabla 1 es que aparentemente los cationes K^+ y NH_4^+ se intercambian con relativa facilidad en estas redes, cosa que no es totalmente inesperada dada la similitud de sus radios iónicos. Sin embargo, las solubilidades de los productos resultantes de estos procesos de intercambio pueden diferir considerablemente ¹⁴.

Por otra parte, se debe enfatizar muy especialmente que diversos estudios realizados con preparaciones comerciales de CBS permitieron aislar a partir de ellos todas las especies mostradas en la Tabla 1, excepto la correspondiente al tipo 5 ^{14,15}. Este hallazgo muestra que los modelos sintéticos constituyen una buena aproximación a los sistemas presentes en el fármaco o que pueden generarse a partir del mismo.

Finalmente, es interesante comentar que un estudio *in vitro* con un preparado comercial de CBS, complementado con una simulación computacional de los posibles equilibrios presentes *in vivo*, realizado ya en 1977, demostraron fehacientemente que los precipitados que se observan en los cráteres ulcerosos se deben siempre a mezclas de $BiOCl$ y algún tipo de citrato de bismuto. La precipitación máxima de estos productos ocurre en el intervalo de pH comprendido entre 2,5 y 3,5 y la cantidad de precipitado depende claramente de la dosis de bismuto ¹⁶.

Una cuestión muy interesante, planteada ya a partir del estudio recién mencionado es el mecanismo a través del cual el precipitado se localiza precisamente en la zona ulcerosa. Por un lado, como el pH del estómago está por debajo del correspondiente al intervalo óptimo de precipitación arriba mencionado, se tendería a facilitar la redisolución parcial del $BiOCl$. Pero, por otra parte, la secreción de aniones de aminoácidos y otros grupos básicos del sitio ulcerado, cuyos gru-

pos donores requieren protonación, podría causar una marcada disminución local de la $[H^+]$ y una elevación del pH hasta los valores óptimos para la precipitación. Esto es, la superproducción de acidez estomacal, que ocurre en los pacientes con úlceras gástricas, podría estar parcialmente disminuía en el sitio ulcerado y, en presencia de CBS, esta situación llevaría a la deposición de los compuestos insolubles de bismuto exactamente en esos sitios ¹⁶.

Agradecimientos. G.E.T.Z. es becaria del CONICET en el marco del Programa de Becas para Graduados Latinoamericanos. E.J.B. es miembro de la Carrera del Investigador de la misma institución, a la que agradece el constante apoyo a su labor. Los autores agradecen especialmente al Prof. Dr. W.A. Herrmann (Universidad Técnica de Munich) por la valiosa información bibliográfica suministrada que mucho ayudó en la preparación de este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Abrams, M.J. & B.A.Murrer (1993) *Science* **261**: 725-30
2. Sadler, P.J. (1991) *Advances Inorg. Chem.* **36**: 1-48
3. Greenwood, N.N. & A. Earnshaw (1984) "*Chemistry of the Elements*", Pergamon Press, Oxford, Cap.13
4. Cotton, F.A. & G.Wilkinson (1980) "*Advanced Inorganic Chemistry*", J. Wiley, New York, 4 ta.Edit., Cap.14
5. Discher, C.A. (1966) "*Química Inorgánica Farmacéutica*", Ed. Alhambra, Madrid, págs. 408 y 481-4
6. Kreusel, U. (1990) "*Einsatz von Bismut in der Medizin*", Diplom-Arbeit, T.U. München (Alemania)
7. Nogradi, Th. (1988) "*Medicinal Chemistry*", Oxford University Press, New York, 2nd Edit., pág. 220-2
8. Warren, J.R. & B.Marshall (1983) *Lancet* **I**: 1273-5
9. Lee, S.P. (1991) *Scand. J. Gastroenterol.* **26**: 1-6
10. Baran, E.J. (1995) "*Química Bioinorgánica*" McGraw-Hill/Interamericana, Madrid, pág. 290
11. Herrmann, W.A., Herdtweck, E. & L.Pajdla (1991) *Inorg. Chem.* **30**: 2579-81
12. Index Merck (1989) **11**: 197
13. Asato, E., Driessen, W.L., de -Graaff, R.A.G., Hulsbergen, F.B. & J.Reedijk (1991) *Inorg. Chem.* **30**: 4210-8
14. Asato, E., Hol, C.M., Hulsbergen, F.B., Klooster, N.T.M. & J.Reedijk (1993) *Inorg. Chim. Acta* **214**: 159-67
15. Asato, E., Katsura, K., Mikuriya, M., Fujii, T. & J. Reedijk ,(1993) *Inorg. Chem.* **32**: 5322-9
16. Williams, D.R. (1977) *J. Inorg. Nucl. Chem.* **39**: 711-4