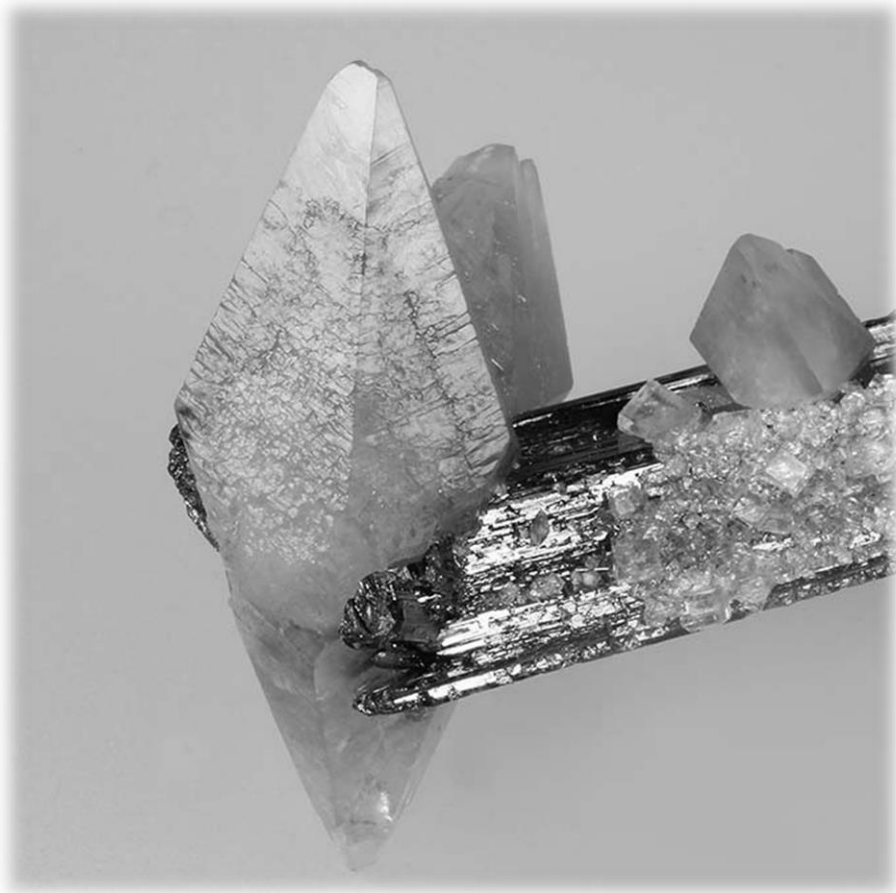


ANTIMONIO EN LA HISTORIA FARMACÉUTICA



El trisulfuro de antimonio (Sb_2S_3) rojo se encuentra de manera natural en el mineral estibina (véase fotografía). Las vetas del mineral son más frecuentes en Francia, Hungría e Indonesia (isla de Borneo).

La estibina se menciona en el *Liber de Gradibus*¹, texto compilado por Constantino *El Africano*², quien introdujo el término antimonio.

Los primeros usos médicos del mineral (estibina) estuvieron condicionados por su insolubilidad [en agua].

¹ *Liber De Gradibus* adaptación al latín de un texto árabe, escrito por *Al-Kindi* en el que se enfoca el tratamiento de las enfermedades en función de la fase lunar. La traducción al latín fue llevada a cabo por Gerardo di Cremona, uno de los traductores de la Escuela de Traductores de Toledo. *Gerardo di Cremona* adquirió notoriedad por la traducción de la obra de *Claudius Ptolomeo*, en que se canoniza la visión geocéntrica del universo.

² Multhauf R.P The origin of Chemistry, 1966.

El auge del trisulfuro de antimonio³ (Sb₂S₃) y otras sales a partir del siglo XVI se debe a *Paracelso*⁴. En sus rudimentarios preparados destilaba *trisulfuro de estibina* (Sb₂S₃ junto a múltiples impurezas), recomendando los extractos obtenidos para tratar las afecciones de la piel, desde las úlceras cutáneas a la lepra ([enfermedad de Hansen](#)).

Tras la muerte de *Paracelso*, un texto de metalurgia titulado *De la Pirotechnia*⁵, informaba, sin dar detalles, de la extracción del metal (antimonio) a partir del mineral (estibina). Solo en 1571, *Alexander von Suchten* publicó un libro *De Secretis Antimonii*⁶ en el que se explica cómo formular un *óxido de antimonio hidrosoluble*, el cual recomendaba como *purgante*. Llegó a ser relativamente popular, siendo frecuentes las intoxicaciones, a veces mortales; hasta tal punto que el Parlamento de Francia (1566) prohibió su uso. Pero, «hecha la ley, hecha la trampa». La gente llenaba una copa metálica [que contiene antimonio en su composición] con vino (un ácido débil), dejándolo en maceración durante 1 o 2 días. Una fracción del metal de la copa se disolvía en el ácido tartárico del vino⁷. En ocasiones, la cantidad de tartrato de antimonio en el vino llegaba a ser tóxica, y no pocas veces mortal.

3 Wait A.D. (ed). The Hermetic and Alchemical Writings of Aureolus Philippus Theophrastus Bombast of Hohenheim, Called Paracelsus the Great. 1894

4 Paracelso: médico y alquimista suizo del siglo XVI. Tomó su apodo, *Paracelso*, del médico romano del siglo I Celso («parecido a Celso»). Se le considera el padre de la Toxicología («dosis sola facit venenum»).

5 De la Pirotechnia, primer texto sobre metalurgia escrito por Vannoccio Biringuccio, publicado en Venecia en el año 1400.

6 De Secretis Antimonii: texto de comienzos del siglo XIV.

7 Manson- De Secretis Antimonii: texto de comienzos del siglo XIV.

7 Manson Bahr P. Advances of the Therapeutic of Antimony Leipzig: Thieme, 1938.

Un libro publicado en el año 1604 con el título «Triumphal Chariot of Antimony», de autor apócrifo⁸ recomendaba el antimonio como remedio para la sífilis, la melancolía (hoy diríamos depresión), «dolores de pecho», fiebre e incluso para la [peste](#). En el texto se describe la elaboración de diversas preparaciones de antimonio.

En la primera mitad del siglo XVII, *Charle de Lorme* prescribió antimonio a personajes famosos, desde los reyes de Inglaterra (Enrique IV) y Francia (Luis XIII) a cardenales (*Mazarin*⁹). La fama del antimonio como remedio hizo que el Parlamento [francés] no solo levantase la prohibición de su uso (1665), sino que lo recomendase como *una valiosa medicina*¹⁰.

Adrian von Mynsicht, en su *Chemical and Treatise and Arsenal* (1631) describió el *tartrato de potasio y antimonio*, popularizado como «tártaro emético» por los vómitos y sudoración provocada por una dosis de 65mg. La misma sudoración que provocaba hizo que se recomendase como febrífugo, indicación que persistió hasta la [introducción de los primeros medicamentos antipiréticos a finales del siglo XIX](#).

Los denominados «polvos de la fiebre del doctor James», tal era su denominación, combinaban preparados de antimonio y mercurio. A pesar de su toxicidad, se emplearon contra la fiebre durante casi un siglo.

El «tártaro emético» también se empleaba en preparaciones tópicas (elaboradas con yeso o manteca) para *sanar* las úlceras cutáneas. La recomendación se sostenía en que el emplasto generaba intenso calor, seguido de una erupción con pústulas.

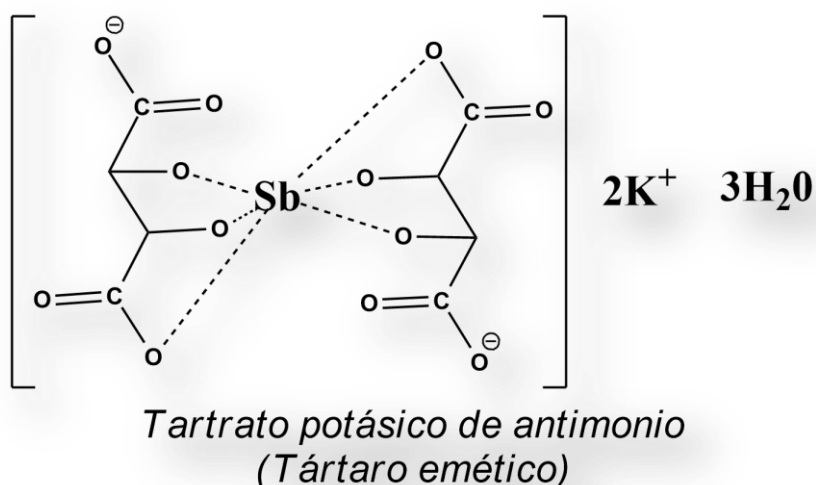
8 Aunque atribuido a un monje benedictino, probablemente fue escrito por Johann Tholde (1595-1625).

9 Jules Raymond Mazarin, en su condición de cardenal trabajo al servicio del Papa y, más tarde, en beneficio del Rey de Francia. Mazarin sustituyó a otro cardinal, este mucho más célebre, Richelieu como Primer Ministro de Francia.

10 Thomson T. An history of the Chemistry. London: Colburn and Bentley; 1830.

El propio *Edward Jenner*, célebre por la [vacuna contra la viruela](#), recomendaba la aplicación sobre la cabeza, previamente afeitada, de un emplasto de «tártaro emético» para *tratar* la locura (hoy diríamos esquizofrenia y otras psicosis).

A partir del siglo XIX la popularidad del antimonio en farmacología declinó, resurgiendo de nuevo a comienzos del siglo XX. Ello se debió al hallazgo incidental realizado por *Alphonse Laveran* de que la «solución Fowler» (*trióxido de arsénico* diluido – As_2O_3) hacía desaparecer los tripanosomas de la sangre de ratones infectados experimentalmente con [paludismo](#) (malaria). Se infirió la posible utilidad [del arsénico] en el tratamiento de la «[enfermedad del sueño](#)» (tripanosomiasis) cuando la «solución Fowler» se inyectaba por vía intravenosa.



Esta observación indujo a ensayar el «tartrato potásico de antimonio» (tártaro emético), menos tóxico que el preparado arsenical.

Tras el descubrimiento por un médico brasileño, *Gaspar de Oliveira*, que una enfermedad de la piel, conocida localmente como *espundia* estaba causada por un protozoo, [Leishmania braziliensis](#)¹¹, testó «tartrato potásico de antimonio». Era el año

¹¹ La leishmaniosis es la enfermedad transmisible con mayor prevalencia del planeta.

1912 y dio cuenta de resultados favorable. Con el paso de los años, cambió la sal de antimonio utilizada: el tartrato se sustituyó por el estilbogluconato.

Tal vez la forma más común de [leishmaniosis](#) es el kala-azar con elevada prevalencia entre los niños de África, Centro y Sudamérica, Oriente Medio, Asia y algunas exrepúblicas soviéticas asiáticas. En ausencia de tratamiento, la mortalidad [de la leishmaniosis visceral] ronda el 90%. Alrededor del año 1915, *Di Cristina* y *Caronia* trataron en Sicilia a niños afectados de kala-azar con inyecciones intravenosas de *tartrato potásico de antimonio*. A pesar de que algunos niños fallecían a consecuencia de la toxicidad del preparado, otros muchos (millones) sobrevivieron¹².

Kala-azar, también conocido como [leishmaniosis](#) visceral¹³, se transmite por la picadura de mosquitos simúlidos (flebótomos) que viven en zonas arenosas. El parásito leishmania da lugar a úlceras dérmicas en forma de cráter, de aspecto negruzco, de donde proviene la denominación kala-azar («fiebre negra», en [lengua hindi](#)). Los norteamericanos que invadieron Iraq en 2003 sufrieron esta parasitosis a la que designaron como «furúnculo de Bagdad».

La leishmaniosis visceral afecta al sistema inmunitario, desencadenando fiebre, pérdida de peso y esplenomegalia. Sin tratamiento la mortalidad es elevada.

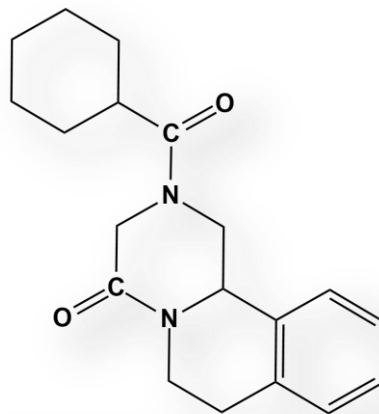
En el año 1915 James McDonagh descubrió que la esquistosomiasis (bilarziasis), una infección por helmintos, respondía al tratamiento con *tartrato potásico de antimonio*. Su hallazgo pasó desapercibido hasta que tres años después John Christopherson, a la sazón en el hospital civil de Jartum (capital entonces de Sudán, hoy de Sudán del Norte) notificó que el

¹² Consiguieron reducir la mortalidad por kala-azar alrededor de un 10% (millones de vidas salvadas).

¹³ Las otras dos variantes de leishmaniosis son la cutánea y mucocutánea.

«tártaro emético»¹⁴ se mostró eficaz frente a la [esquistosomiasis](#) en un paciente ya estaba siendo tratado por leishmaniosis. Los dos médicos (Christopherson y McDonagh) publicaron sus hallazgos en la revista médica británica [The Lancet](#).

El tratamiento con *tartrato de antimonio y potasio* se estableció en Egipto desde 1919 como tratamiento *de elección* para las infecciones por esquistosomas, persistiendo hasta la introducción del Praziquantel. Las infestaciones por las distintas especies del género *Schistosoma* se transmiten por intermediación de distintas especies de caracoles. Alrededor de 200 millones de personas en todo el mundo están infectadas por este parásito, siendo Egipto el más afectado.



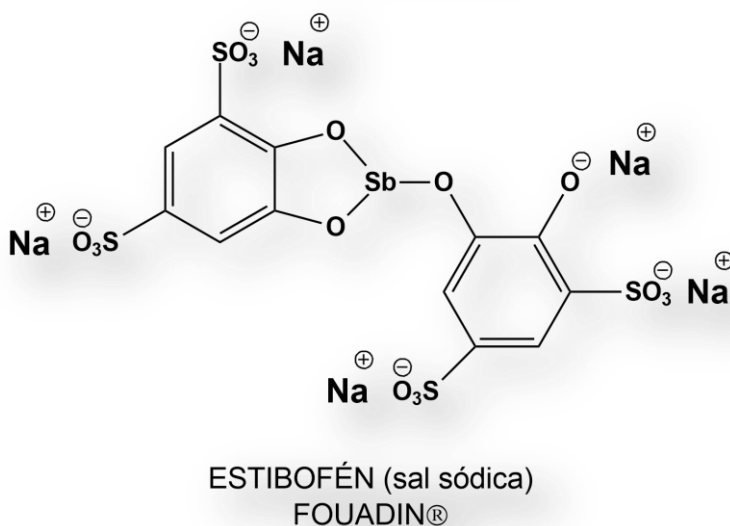
PRAZIQUANTEL (BILTRICIDE®)

2-(Ciclohexanocarbonil)-2,3,6,7-tetrahydro-1H-piracino[2,1-a]isoquinolin-4-(11bH)-ona

El *tartrato de antimonio y potasio* tenía notables inconvenientes: la necesidad de tratamientos muy prolongados y su elevada toxicidad. La investigación se dirigió al desarrollo de análogos más seguros y menos irritantes, tarea llevada a cabo por *Hans Schmidt* en *Radebeul*, Alemania. *Paul Uhlenuth* (universidad de Friburgo, Alemania) había descubierto que el *4-aminobenzenoestibonato* (el análogo antimonal del [Atoxyl](#)®) mostraba actividad *in vitro*, pero

14 «Tártaro emético»: denominación del *tartrato de potasio y antimonio*.

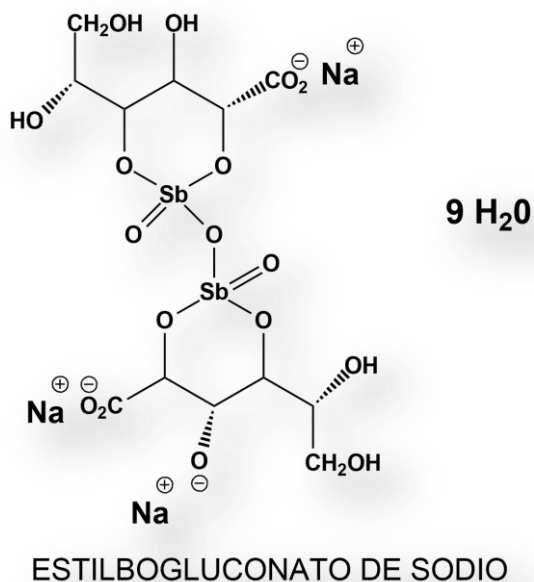
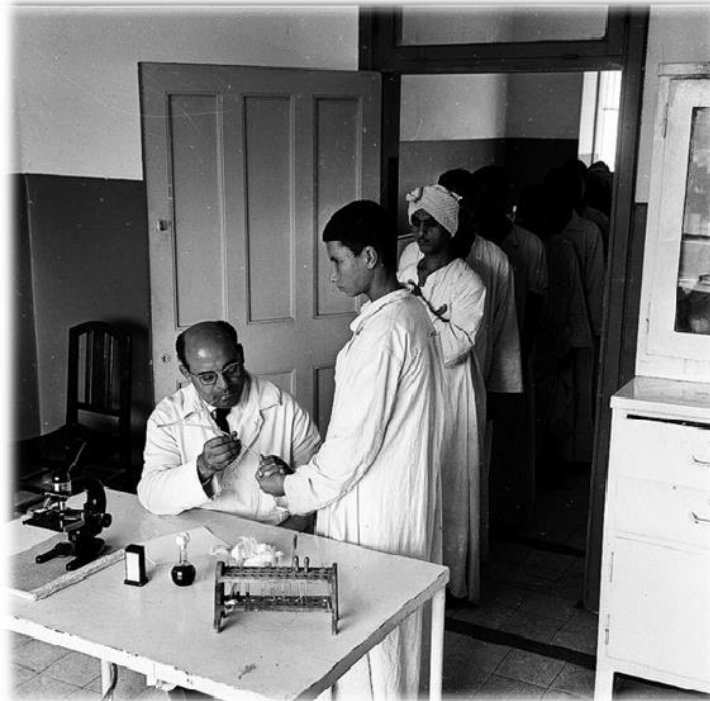
era químicamente inestable. El primer producto con éxito, fruto de la colaboración de los dos investigadores germanos (*Uhlenuth* y *Schmidt*) fue la síntesis de estilbena (equivalente antimonial del *Arsacetin* de *Paul Ehrlich*), que se introdujo en terapéutica en el año 1915. El estilbena hacía desaparecer los tripanosomas de la sangre de los infectados durante varios meses, pero la infección recurría irremisiblemente.



Sin embargo, el estilbena resultó muy útil en el tratamiento del kala-azar en niños, hasta que fue remplazado por estibofén. Se creía que la toxicidad del *tartrato de antimonio y potasio* se debía a la escisión de los enlaces con liberación del óxido de antimonio. Bajo

esta premisa, *Uhlenuth* y *Schmidt* trataron de preparar derivados resistentes a la hidrólisis. De este modo, se sintetizó la sal potásica de estibofeno, comercializándose en el año 1924, reformulándose cinco años después como sal sódica, menos irritante, con el nombre comercial de Fouadin®, en reconocimiento al Rey *Fouad* de Egipto, país con la mayor prevalencia mundial de esquistosomiasis.

Durante los programas de control de la esquistosomiasis en Egipto, era relativamente frecuente la compartición de jeringuillas entre distintos pacientes. Debido a esta pésima praxis la infección por [hepatitis C](#) se extendió hasta tal punto que hoy día (2020) es el país con mayor prevalencia de la infección.



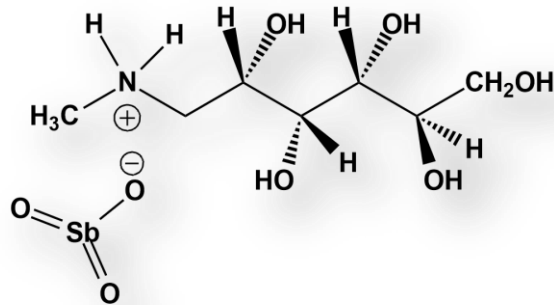
Schmidt sintetizó el *estilbogluconato de sodio*, un derivado antimonial pentavalente en el que el ácido tartárico ha sido reemplazado por ácido glucónico¹⁵. El consorcio de la industria química alemana durante el régimen nacionalsocialista (I.G. Farben) estudió este compuesto en el año 1937.

¹⁵ Ácido glucónico es una de las dos formas de oxidación de la glucosa (estrictamente β-D-glucopiranosido), siendo la otra forma oxidada el ácido glucurónico.

Se convirtió en el medicamento de elección para todos los tipos de leishmaniosis hasta que se introdujo en 1946 el *antimoniato de meglumina*, desarrollado por Rhône-Poulenc (hoy día Sanofi

Aventis).

El *antimoniato de meglumina* es otro derivado pentavalente en el que el ácido tartárico se ha reemplazado por un aminoazúcar derivado de la glucosa. Continúa siendo uno de los medicamentos más eficaces para tratar el



ANTIMONIATO DE MEGLUMINA

kala-azar («botón de oriente»).

Zaragoza a 16 de julio de 2020

Dr. José Manuel López Tricas

Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes

Florentino Ballesteros, 11-13

50002 Zaragoza