

HOSPITAL ONCOLÓGICO

TOXICIDAD POR ADMINISTRACIÓN ÚNICA DEL KIT LIOFILIZADO DE SUBCITRATO DE BISMUTO COLOIDAL

Lic. Rita María Pérez Gil, Dr. Juan C Rodríguez Aurrecochea, Lic. Martha Montalvo Duquezne y Dr. José Luis Bello García

RESUMEN

Se realizó el estudio de la toxicidad de un kit liofilizado que contiene subcittrato de bismuto coloidal como componente activo para uso en el marcaje con ^{99m}Tc y determinación mediante radiodiagnóstico de enfermedades inflamatorias intestinales. La toxicidad fue evaluada mediante administración única del producto a ratas de los 2 sexos de la línea Sprague Dawley, administrado por vía oral en 4 niveles de dosis de 10, 50, 100, 500 mg/kg. Se efectuaron 2 muestreos a los 14 y 21 d de la administración del producto y se realizó el estudio anatomopatológico de los pulmones, hígado, corazón, riñones, bazo e intestinos. El kit liofilizado de subcittrato de bismuto coloidal, solo manifestó a la dosis máxima de 500 mg/kg, un efecto que puede considerarse tóxico en las ratas hembras, que se recupera en el tiempo. Se concluyó que el producto es tolerable por la ratas Sprague Dawley de los 2 sexos a las dosis ensayadas.

Palabras clave: Toxicidad, subcittrato de bismuto coloidal (SBC), radiodiagnóstico.

Las gastritis y enteritis son enfermedades inflamatorias de la mucosa del tracto digestivo que van desde el estómago hasta el intestino. Se conoce que el subcittrato de bismuto coloidal posee la capacidad de formar con el *mucus* un complejo que se adhiere a la mucosa ulcerada.¹ Teniendo en cuenta lo descrito anteriormente, así como los reportes de la literatura científica de la utilización de isótopos radioactivos para determinar lesiones inflamatorias del tracto gastrointestinal,^{2,3} se elaboró por el Centro de Química Farmacéutica (CQF), un kit

liofilizado cuyo principio activo es el subcittrato de bismuto coloidal. Con este kit es posible el marcaje con ^{99m}Tc por métodos directos para su uso en el diagnóstico de estas enfermedades. Como parte de los estudios necesarios para la validación y registro de este kit, se requiere la evaluación previa de la toxicidad en dosis que permitan la seguridad para uso en el hombre. Evaluar la toxicidad de este kit después de una única administración a ratas de la línea Sprague Dawley fue el objetivo de este trabajo.

MÉTODOS

Se utilizó como sustancia de ensayo la formulación liofilizada suministrada por el CQF, presentada en bulbos de 10 mL que contenían 500 mg de subcitrate de bismuto coloidal como principio activo, fluoruro estannoso e hidróxido de potasio. El producto liofilizado se reconstituyó con 5 mL de una solución que contenía 4,5 mL de agua de inyección por cada 0,5 mL de solución salina fisiológica (solución A) a una concentración de 100 mg/mL del principio activo.

El ensayo se realizó en ratas de los 2 sexos pertenecientes a una sublínea, producida por el Centro Nacional de Animales de Experimentación a partir de la línea Sprague Dawley, con pesos corporales comprendidos entre 150 y 250 g; distribuidos al azar para formar 5 grupos de ensayo conformados por 8 animales de cada sexo en número de 4 animales por caja cernido. Los animales permanecieron en adaptación durante un período de 7 d previos al comienzo del estudio.

Los animales fueron mantenidos en las condiciones normadas para esta especie⁴ a una temperatura entre 21 y 25 °C y la humedad fue mantenida entre 55 y 65 %, realizando 10 cambios de aire por hora. Los ciclos de luz fueron de 12 h/d. Los animales se mantuvieron en ayunas 18 h antes de la administración del producto y no se les suministró alimento hasta transcurrir 4 h de la administración.

Se administraron 500 mL de agua y 300 g de pienso por caja, para su consumo *ad libitum*, controlando el consumo de agua y alimento cada 3 d.

Al inicio del tratamiento los animales fueron pesados y el producto fue administrado vía oral mediante una cánula

intragástrica. Se evaluaron 4 dosis del producto, una igual a la propuesta a utilizar en el hombre, que corresponde a una dosis en la rata de 50 mg/kg de peso (calculado sobre la base de la superficie corporal), otras 2 correspondientes a 2 y 10 veces la misma (100 y 500 mg/kg de peso) y otra dosis de 10 mg/kg de peso que representa 10 veces el equivalente en la rata de la dosis propuesta para su uso en el hombre (calculada sobre la base del peso corporal). Al grupo control se le administró la solución A.

Los animales se observaron para detectar alteraciones en su comportamiento o mortalidad durante las primeras horas y luego diariamente.

A los 14 y 21 d de la administración del producto se realizaron los muestreos, sacrificando 4 animales de cada sexo por grupo por dislocación cervical. Durante las necropsias, se realizó la descripción macroscópica de los órganos (pulmones, hígado, corazón, riñones, bazo, intestinos). Las muestras extraídas de las necropsias fueron conservadas en formol 10 %. Los órganos correspondientes al grupo control y a la dosis máxima evaluada (500 mg/kg de peso) se incluyeron en parafina y se cortaron en un micrótopo (820 *Spencer, American Optical Corp*) a un grosor de 4 a 5 mm. Se usó la técnica tradicional de coloración con hematoxilina-eosina para la realización de los estudios histopatológicos.

El estudio se realizó cumplimentando las de Buenas Prácticas de laboratorio y Garantía de Calidad para ensayos toxicológicos.⁵

Se calcularon las medias aritméticas y las desviaciones estándar para las variables en estudio peso y peso de los órganos y se realizó la comparación entre los grupos

mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis con la utilización del programa SPSS para Windows, con un nivel de significación de 95 %. En los casos de las variables en las que se encontró diferencias significativas se procedió a la aplicación del *test* de Mann Whitney U.

RESULTADOS

No se registró mortalidad en ninguno de los grupos experimentales. Los animales tratados en administración única con kit liofilizado de subcitrate de bismuto coloidal, no evidenciaron alteraciones en el examen clínico, ni en el comportamiento de los animales en ninguna de las dosis estudiadas.

El comportamiento en el desarrollo del peso corporal (tabla 1), no mostró diferencias significativas entre los grupos en estudio durante el período de tiempo que se determinó esta variable.

La observación externa y macroscópica de los órganos no mostraron evidencias de alteraciones relacionadas con el tratamiento.

En el peso relativo de los órganos en el primer muestreo (tabla 2), a los 14 d de la

administración del producto, no se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) para esta variable en las ratas machos, entre los diferentes grupos experimentales. En las ratas hembras se encontraron diferencias significativas ($p > 0,05$) en el peso relativo del corazón, entre el grupo control y el grupo correspondiente a la dosis de 100 mg/kg, no encontrándose en los otros grupos por lo cual este efecto hallado no fue dependiente de la dosis. En el caso de los pulmones, existe una diferencia significativa ($p > 0,05$) en el peso relativo de este órgano para el grupo control y la dosis máxima de ensayo (500 mg/kg), dado por un decrecimiento del peso del mismo a esta dosis, en todos los animales, lo que influye en el peso relativo de los pulmones.

En el segundo muestreo a los 21 d de la administración del producto (tabla 3) no se observaron diferencias al evaluar el peso relativo de los órganos entre los grupos experimentales.

En el estudio histopatológico realizado en los grupos correspondientes al control y a la dosis máxima empleada de 500 mg/kg de peso, no se encontraron lesiones histopatológicas atribuibles al tratamiento.

Tabla 1. Variación del peso corporal (g) de las ratas tratadas con el producto SBC para radiodiagnóstico

Dosis mg/kg de peso	sexo	inicio	A los 7 d	A los 14 d	A los 21 d
10	M	229,27 ± 5,56	227,24 ± 14,42	287,35 ± 16,94	299,83 ± 22,27
	F	186,41 ± 9,36	194,83 ± 11,15	201,97 ± 17,66	215,06 ± 12,52
50	M	204,78 ± 20,52	263,39 ± 21,75	269,39 ± 14,19	292,62 ± 14,02
	F	193,25 ± 16,8	208,50 ± 17,26	218,79 ± 18,71	217,48 ± 15,77
100	M	226,00 ± 12,24	278,63 ± 12,81	288,77 ± 12,17	310,46 ± 17,45
	F	188,75 ± 14,12	201,40 ± 9,23	200,95 ± 23,09	212,53 ± 7,94
500	M	229,37 ± 20,37	278,14 ± 19,24	284,85 ± 23,91	299,22 ± 21,91
	F	170,54 ± 14,82	189,81 ± 15,49	203,55 ± 14,70	208,10 ± 17,67
Control	M	219,85 ± 20,92	275,78 ± 24,53	273,00 ± 26,65	290,60 ± 23,88
	F	180,42 ± 4,25	201,49 ± 10,77	206,11 ± 16,63	210,15 ± 24,71

Tabla 2. Peso relativo (%) de los órganos de las ratas tratadas con el producto SBC kit liofilizado (1er. muestreo)

Dosis mg/kg de peso	Sexo	Corazón	Pulmón	Bazo	Riñón	Gónadas	Hígado
10	M	0,38 ± 0,05	0,68 ± 0,09	0,3 ± 0,05	1,03 ± 0,08	1,21 ± 0,15	5 ± 0,46
	F	0,47 ± 0,11	0,78 ± 0,12	0,34 ± 0,07	1 ± 0,13	0,16 ± 0,04	3,97 ± 0,13
50	M	0,48 ± 0,07	0,77 ± 0,08	0,28 ± 0,08	1,03 ± 0,18	1,29 ± 0,17	4,74 ± 0,7
	F	0,41 ± 0,05	0,73 ± 0,11	0,35 ± 0,08	0,92 ± 0,11	0,21 ± 0,04	4,76 ± 0,8
100	M	0,58 ± 0,13	0,77 ± 0,11	0,34 ± 0,09	1,08 ± 0,09	1,28 ± 0,15	4,14 ± 0,36
	F	0,60 ± 0,08	0,98 ± 0,14	0,44 ± 0,07	1,13 ± 0,07	0,20 ± 0,09	4,55 ± 0,60
500	M	0,51 ± 0,11	0,76 ± 0,14	0,30 ± 0,09	1,05 ± 0,18	1,12 ± 0,2	4,6 ± 0,53
	F	0,4 ± 0,06	0,69 ± 0,09	0,28 ± 0,05	0,88 ± 0,11	0,09 ± 0,04	4,34 ± 0,38
control	M	0,39 ± 0,02	0,69 ± 0,11	0,3 ± 0,06	1,07 ± 0,07	1,31 ± 0,16	3,89 ± 0,61
	F	0,47 ± 0,03	0,84 ± 0,07	0,35 ± 0,07	0,92 ± 0,04	0,12 ± 0,07	4,27 ± 0,15

Tabla 3. Peso relativo (%) de los órganos de las ratas tratadas con el producto SBC kit liofilizado (2do. muestreo)

Dosis mg/kg	Sexo	Corazón	Pulmón	Bazo	Riñón	Gónadas	Hígado
10	M	0,40 ± 0,04	0,62 ± 0,12	0,31 ± 0,07	0,98 ± 0,08	1,11 ± 0,10	3,68 ± 0,33
	F	0,48 ± 0,12	0,77 ± 0,12	0,34 ± 0,07	0,97 ± 0,10	0,21 ± 0,08	3,99 ± 0,32
50	M	0,47 ± 0,03	0,69 ± 0,06	0,31 ± 0,03	0,99 ± 0,05	1,13 ± 0,09	3,56 ± 0,35
	F	0,47 ± 0,03	0,93 ± 0,09	0,33 ± 0,05	0,99 ± 0,05	0,21 ± 0,06	3,58 ± 0,34
100	M	0,48 ± 0,13	0,68 ± 0,12	0,29 ± 0,05	0,76 ± 0,45	1,09 ± 0,12	3,55 ± 0,21
	F	0,46 ± 0,05	0,86 ± 0,11	0,38 ± 0,06	1,08 ± 0,11	0,22 ± 0,09	3,97 ± 0,25
500	M	0,39 ± 0,02	0,58 ± 0,04	0,28 ± 0,03	0,98 ± 0,18	1,04 ± 0,16	3,44 ± 0,42
	F	0,43 ± 0,24	0,66 ± 0,18	0,26 ± 0,13	1,00 ± 0,12	0,15 ± 0,04	4,02 ± 0,39
control	M	0,39 ± 0,04	0,63 ± 0,12	0,27 ± 0,04	0,90 ± 0,08	1,23 ± 0,14	3,63 ± 0,25
	F	0,44 ± 0,03	0,71 ± 0,16	0,33 ± 0,05	0,93 ± 0,17	0,16 ± 0,07	3,89 ± 0,61

DISCUSIÓN

El producto subcitrate de bismuto coloidal (SBC), kit liofilizado para marcaje con ^{99m}Tc para uso en radiodiagnóstico, solo manifestó un efecto que puede considerarse tóxico a los 14 d de la administración del producto en la rata hembra a la dosis máxima de 500 mg/kg de peso; dado por la disminución en el peso de los pulmones de los animales, que ocasiona una disminución del porcentaje de peso relativo de este órgano. Esta dosis representa 10 veces la dosis de

50 mg/kg de peso, equivalente en la rata a la propuesta a utilizar en el hombre (calculada sobre la base de la superficie corporal de ambas especies). Este efecto se recupera en el tiempo, como se observa en la no diferencia del peso relativo de los pulmones en los 2 sexos, en esta dosis respecto al control al efectuar el segundo muestreo 1 semana después.

El producto en dosis hasta 100 mg/kg, que duplica la dosis similar a la propuesta para el hombre (calculada por superficie corporal) y 100 veces el equivalente en la

rata de la dosis total propuesta para el hombre (calculada sobre la base del peso corporal), no provocó signos tóxicos en las ratas de la línea Sprague Dawley de los 2 sexos.

Se concluyó que la administración única utilizando la vía oral a ratas de la línea Sprague Dawley del kit liofilizado que contiene subcitrate de bismuto coloidal (SBC), como componente activo para uso en el

marcaje con ^{99m}Tc , a las dosis ensayadas no produjo mortalidad y resultó tolerable.

AGRADECIMIENTOS

Al trabajo realizado por Emilia Sánchez y Josué Rodríguez, técnicos del Laboratorio de Química y Toxicología.

SUMMARY

The study of toxicity of a lyophilized kit containing colloidal bismuth subcitrate as active component for use in ^{99m}Tc labelling and in detection of intestinal inflammatory diseases by radiodiagnosis. Toxicity was evaluated by orally administering the product to *Sprague Dawley* rats of both sexes at four dose levels of 10, 50, 100 and 500 mg/kg. Two samplings were made at days 14 and 21 after the administration of the product together with the anatomopathological study of lungs, liver, heart, kidneys, spleen and intestines. The lyophilized kit of colloidal bismuth subcitrate only showed a sort of toxic effect in female rats at the maximum dose of 500 mg/kg that disappears as time goes by. It was concluded that *Sprague Dawley* rats of both sexes tolerate the product at tested doses.

Key words: Toxicity, colloidal bismuth subcitrate, radiodiagnosis.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lambert JR. Pharmacology of bismuth-containing compounds. *Rev Infect Dis* 1991;(Suppl 8):S 691-95
2. Brignola C, Belloli C, Ionnone P. Comparison of scintigraphy with ^{111}In leukocyte scan and ultrasonography in assessment of X ray demonstrated lesions of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993;38: 433-7 .
3. Brescia A, Giacomeli K, Leone L, Michelette A. New trends in the diagnosis of Crohn's disease *G Chir* 1992;13:435-7.
4. Comunidad Económica Europea. Líneas directrices relativas a los cuidados de los animales. Diario oficial de las Comunidades Europeas. Editor CEE, Directiva 86/609/CEE, Anexo II 1986:95-102.
5. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Buenas Prácticas de Laboratorio y Garantía de la Calidad en Ensayos Toxicológicos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas;1993.

Recibido: 20 de noviembre de 2003. Aprobado: 15 de enero de 2004.

Lic. *Rita María Pérez Gil*. Hospital Oncológico. Calle 29 y E. Vedado. Teléf-55-25-89. Correo electrónico: rpgil@infomed.sld.cu