

M-23

**EVALUACIÓN TOXICOLÓGICA DE DOS ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE LA AMFOTERICINA B
SOBRE CÉLULAS RENALES HUMANAS Y ERITROCITOS****León Buitimea Angel,¹ Morales Nava Rosmarbel,² Fernández Zertuche Mario,² Ortega Blake Iván,³ Reyes Esparza Jorge,¹ Rodríguez Fragoso Lourdes.¹**

1. Facultad de Farmacia. UAEM, México 2. Centro de Investigaciones Químicas (CIQ), UAEM, México. 3. Centro de Ciencias Físicas, UNAM, México. e-mail: angelxlogan@gmail.com

Palabras clave: Amfotericina B, riñón, toxicidad.

Introducción: La amfotericina B (AmB) se considera el fármaco de elección para el tratamiento de las infecciones sistémicas producidas por hongos; sin embargo, su uso clínico es limitado principalmente por las frecuentes reacciones tóxicas que produce.^{1,2} La toxicidad renal es el principal efecto tóxico crónico que se presenta tras la administración de AmB.³ En las últimas décadas, las micosis sistémicas han registrado un aumento debido al desarrollo de hongos oportunistas. Lo anterior es considerado como el resultado de, entre otras cosas, alteraciones en el estado inmunológico del paciente.⁴ Recientemente un grupo de investigadores realizó la síntesis de análogos a partir de la amfotericina B, se sabe que poseen actividad antimicótica *in vitro*. Sin embargo, se desconoce si se modificaron los efectos tóxicos presentados por la amfotericina B.

Objetivo: Evaluar y comparar la toxicidad del análogo A y análogo B con la amfotericina B sobre células renales humanas y eritrocitos.

Metodología: Se cultivaron células 293Q (células epiteliales renales humanas) con medio MEM, SFB, glutamina, piruvato y aminoácidos no esenciales. Se realizó el tratamiento con tres diferentes concentraciones de AmB y sus dos análogos (1, 10 y 100 μ M); también se incluyó un grupo tratado con dimetilsulfóxido (DMSO) que fue el disolvente de la AmB y sus análogos. Después del tratamiento se incubaron a 37°C y una atmósfera de 5% de CO₂ durante 24 h para determinar el ciclo celular y 24, 48, 72 y 96 h para evaluar la viabilidad. Se empleó la técnica de MTT para medir la capacidad metabólica de las células en los ensayos de viabilidad; para ciclo celular se empleó la técnica de citometría de flujo para observar las fases del ciclo celular. Para medir la actividad hemolítica se emplearon 1X10⁷ eritrocitos humanos con amortiguador de KCl 150mM + Tris 3mM a pH 7.4. Después del tratamiento, se incubaron en baño maría durante 1 h. Finalmente, se leyó la densidad óptica por espectrofotometría.

Resultados: En tratamientos con análogos A y B mayores a 24 h, observamos que conforme aumenta el tiempo y la concen-

tración, la viabilidad celular disminuye, es decir, son más tóxicos. Sin embargo, a concentraciones de 100 μ M, ambos análogos mostraron un menor efecto tóxico comparado con AmB (aprox. 35-40% menos). A concentraciones de 1 y 10 μ M, los análogos A, B y DMSO presentaron el mismo porcentaje de hemólisis que el grupo control (alrededor de un 15%). Los análogos A y B a concentraciones de 100 μ M produjeron hemólisis de los eritrocitos en 90 y 100% respectivamente. La amfotericina produjo hemólisis del 80 y 100% a concentraciones de 10 y 100 μ M. En el análisis del ciclo celular, encontramos que el DMSO no afectó el ciclo celular en células 293Q. Los análogos A y B producen una disminución en el número de células principalmente en la fase G2+ M a la concentración de 100 μ M.

Discusión: La cinética de viabilidad celular demostró que los análogos A y B no sólo muestran un efecto dosis-respuesta, sino que aumentaron su toxicidad en función del tiempo de exposición. Los análogos A y B a bajas concentraciones (1 y 10 μ M) son menos tóxicos sobre eritrocitos, mientras que a concentraciones de 100mM son igualmente tóxicos. El análogo A produjo mayores alteraciones sobre el ciclo celular que el análogo B y AmB.

Conclusiones: Los resultados obtenidos en este trabajo son de gran relevancia ya que nos permitieron identificar una nueva molécula, análoga de la amfotericina B, que presenta menores efectos tóxicos *in vitro* comparada con la amfotericina B. Lo anterior puede tener un potencial para ser utilizado como base para estudios toxicológicos posteriores.

REFERENCIAS

1. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 1996. p. 1248-1251.
2. Deray G. *J Antimicrobial Chemo* 2002; 29(Suppl. S1): 34-41.
3. Katzung, GB. *Farmacología básica y clínica*. 1999. p. 899-901.
4. Hernández HF, et al. *Salud Publica Mex* 2003; 45: 455-460.

