

M-24

EVALUACIÓN DE LA TOXICIDAD DE DOS ANÁLOGOS SINTÉTICOS DE LA AMFOTERICINA B EN RATONES BALB-c

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, infecciones micóticas sistémicas

Introducción: La amfotericina B (AmB) ha sido utilizada por más de 45 años y a pesar de su toxicidad renal dosis-dependiente, sigue siendo el fármaco más ampliamente utilizado en el tratamiento de la mayoría de las infecciones fúngicas sistémicas.^{1,2} La nefrotoxicidad de la amfotericina B es frecuentemente, severa y está asociada claramente al riesgo de muerte.^{3,4} Recientemente un grupo de investigadores realizó la síntesis de análogos a partir de la amfotericina B. Las modificaciones químicas hechas a los análogos parecen conservar las propiedades farmacológicas pues se sabe que mantienen su actividad antimicótica *in vitro* contra ciertas levaduras. Sin embargo, al modificar la molécula se desconoce si se modificaron los efectos tóxicos producidos por la amfotericina B.

Objetivo: Evaluar y comparar la toxicidad de dos análogos de la amfotericina B en ratones Balb-c.

Metodología: Se emplearon ratones machos de la cepa Balb-c de 20-25g. Los animales fueron distribuidos al azar en 5 grupos con 6 ratones cada uno. La dosis administrada de los análogos y amfotericina B fue de 4mg/kg de peso durante 10 días en dosis única cada tercer día por vía intraperitoneal. Se incluyó un grupo control (sin tratamiento) y un grupo con dimetil-sulfóxido [DMSO] (disolvente empleado para AmB y sus análogos). Finalizado el tratamiento, los animales fueron sacrificados mediante anestesia con cloroformo y se procedió a la obtención de muestras biológicas. Se obtuvieron muestras sanguíneas para la cuantificación de los niveles séricos de urea. En los riñones se hizo un análisis histológico y ultraestructural mediante microscopía óptica y electrónica. Se evaluó el ciclo celular en células de médula ósea para observar los posibles efectos tóxicos en este tejido. Para llevar a cabo el análisis de los resultados se determinó la media, desviación estándar (DS) varianza y se realizó la prueba de Tukey.

Resultados: El análogo A y AmB aumentaron los niveles de urea en un 37.5% y 33.3% ($p < 0.05$) respectivamente. El análogo B redujo los niveles de urea en un 10% ($p < 0.05$). Al realizar el análisis histopatológico renal, el grupo tratado con DMSO presentó alteraciones en la morfología celular y nuclear. También se

observó un aumento en el número de mitocondrias con morfología alargada. El análogo B presentó una desorganización celular muy grande. No se observaron células bien definidas. Se observó la presencia de estallamientos celulares característicos de una célula en necrosis. Así mismo, se detectó la presencia de fragmentos nucleares que nos indica que también se está produciendo muerte celular por apoptosis. El análogo A presentó células y núcleos bien definidos; sin embargo, hubo zonas en las que se observó la presencia de células en necrosis y alteraciones membranales. Aunque fueron evidentes dichas alteraciones, también llamó la atención que la morfología celular estuvo más conservada y la organización celular fue más semejante al del tejido del grupo control. El grupo tratado con AmB presentó diferentes formas mitocondriales. En algunos casos observamos la presencia de vacuolas citoplasmáticas lo cual nos indica que se está llevando a cabo muerte celular por apoptosis. En el análisis del ciclo celular en células de médula ósea, los análogos A y B no modificaron la población de células en ninguna de las diferentes fases del ciclo celular.

Discusión: El tratamiento de los ratones el DMSO indujo toxicidad renal a nivel glomerular y tubular, lo cual es importante considerar, ya que fue utilizado como disolvente de los análogos y AmB. El análogo A produjo mayor toxicidad que la AmB; mientras que, el tratamiento con el análogo B produjo menor toxicidad que la AmB. El análogo A produjo mayores alteraciones en los valores séricos de urea comparado con el análogo B y AmB. El análogo A fue menos nefrotóxico que el análogo B y AmB; ninguno de los análogos produjo mielosupresión.

Conclusiones: Los resultados anteriores nos permitieron identificar una nueva molécula, análoga de la AmB, que podría tener potencial para ser utilizado como una alternativa para el tratamiento de las infecciones sistémicas producidas por hongos.

REFERENCIAS

1. Cybulski B, et al. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1240: 167-178.
2. Deray GJ. *Antimicrob Chemo* 2002; 29 (Suppl S1): 34-41.
3. Polak AM. *Progr. Drug Res* 1991; 37:181-269.
4. Bartlett K. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 333-336.

