

DETERMINACIÓN DE LA TOXICIDAD AGUDA DE LOS COMPUESTOS M-1 Y M-4.

Autores:

Olguin Hernández Carlos Alberto

Hernández Rodríguez Maricarmen
Rosales Hernández Martha Cecilia
Correa Basurto José

Escuela Superior de Medicina. Plan de San Luis y Díaz Mirón s/n, Col. Casco de Santo Tomas, Delegación Miguel Hidalgo, C.P. 11340, Ciudad de México.

charlyolguito@hotmail.com

Introducción

La terapéutica actual de la enfermedad de Alzheimer (EA) ha estado principalmente orientada al tratamiento sintomático favoreciendo la neurotransmisión colinérgica. En la fisiopatología de la enfermedad, el péptido β -amiloide (β A) tiende a formar oligómeros y fibrillas mediante el proceso de agregación. Tanto los oligómeros como las fibrillas favorecen el desarrollo de estrés oxidativo lo que lleva a toxicidad y muerte neuronal. El diseño de compuestos capaces de modificar la génesis y progresión de la EA causará un efecto benéfico en la terapéutica de dichos pacientes. Debido a lo anterior, nuestro grupo de trabajo diseño y sintetizó dos compuestos (M1-M4) capaces de inhibir la liberación, agregación o toxicidad de β A, actúan como inhibidores de acetilcolinesterasa y tienen propiedades antioxidantes. En el presente estudio, se decidió de realizar estudios de toxicidad aguda con la finalidad de evaluar a corto plazo los efectos de los compuestos ya que si presentan mayor toxicidad en comparación al efecto benéfico no representaría una alternativa útil para el tratamiento de la EA.

Objetivos

Determinar la toxicidad aguda (DL50) en ratones de los compuestos M1 y M4

Metodología

La evaluación toxicológica de los compuestos seleccionados se realizó de acuerdo al procedimiento up and down descrito por la Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) utilizando las vías de administración oral (empleando una sonda gástrica) e intraperitoneal. Para dicho objetivo se utilizaron ratones machos con un peso alrededor de 20 g, los cuales se colocaron en jaulas separadas, manteniendo un ciclo de luz y oscuridad de 12 x 12 h, con alimento y agua ad libitum. Los animales fueron seleccionados aleatoriamente y marcados para permitir su identificación individual. Se mantuvieron en sus cajas durante 5 días previos al experimento, con el fin de permitir aclimatación de los mismos. La administración del compuesto se inició a una dosis de 175 mg/Kg de peso corporal. Si el ratón sobrevivió, la dosis se incrementó usando un factor de 3.2 tomado en cuenta la dosis anterior, si murió se disminuyó la dosis siguiendo la misma regla. El estudio se dio por terminado cuando se cumplió alguna de las siguientes reglas:

- 3 animales sobrevivieron consecutivamente al incremento de la dosis.
- Ocurrieron 5 reversas en 6 animales

El vehículo empleado para ambas vías de administración fue una mezcla de Etanol 25% y Solución Salina Isotónica 75%, con la finalidad de asegurar la disolución del

compuesto, sin exceder el 2% del peso corporal del ratón. Los animales fueron observados continuamente durante 48 h después de la administración de la dosis.

Resultados

Inmediatamente tras la administración de la dosis inicial del compuesto M-1 (175 mg/Kg) se recabo la muerte del ratón. La siguiente dosis se disminuyó media unidad logarítmica de acuerdo a lo estipulado por las guías de la OECD (55 mg/Kg). A esta dosis los animales se mostraron hipodinámicos, y atáxicos presentando finalmente la muerte transcurridos 30 min tras la administración del compuesto en estudio. Para la dosis de 17.5 mg/Kg de peso los animales se mostraron hipodinámicos, sin embargo transcurridas dos horas tras la administración los animales se comenzaron a recuperar lentamente y sobrevivieron al tiempo de observación. La DL50 calculada para el compuesto M-1 fue de 29.57 mg/kg. La determinación de la DL50 del compuesto M-4 utilizando la vía de administración IP se realizó de acuerdo a lo descrito anteriormente. Tras la administración de la dosis inicial (175 mg/Kg) se observó letargia e hipodinamia, logrando la recuperación paulatina del ratón, por lo que se incrementó de igual manera la dosis en media unidad logarítmica. A la dosis de 550 mg/Kg, se recabo la muerte del ratón, transcurridos 20 min. Se siguió con la administración del compuesto a los siguientes animales ocurriendo 5 reversas en tres animales, dando por completado el estudio. La DL50 calculada para el compuesto M-4 fue de 310.2 mg/kg. La determinación de DL50 en animal integro tras la administración IP del compuesto M-1 fue de 29.57 mg/kg, mientras que para el compuesto M-4 fue de 310.2 mg/kg, siguiendo la misma vía de administración, siendo más inocuo el compuesto M-4. Sin embargo, para la determinación de la DL50 de los compuestos en estudio tras la administración oral, se demostró superior a 2000 mg/Kg para ambos compuestos. Esta gran diferencia entre los cálculos de DL50 siguiendo la vía de administración oral e IP para cada compuesto puede atribuirse a la absorción y metabolismo de primer paso tras la administración oral.

Discusión

Es importante realizar estudios toxicológicos, ya que, si el compuesto en cuestión presenta mayor toxicidad en comparación al efecto benéfico, este nuevo fármaco no representaría una alternativa útil para el tratamiento de dicha enfermedad.

La determinación de la toxicidad aguda de los fármacos (dosis letal 50) se realiza generalmente en ratones, por varios motivos: su pequeño tamaño permite utilizar dosis modestas del nuevo fármaco. Dicho procedimiento implica la administración de diferentes dosis con la finalidad de determinar la dosis a la cual se presentan los efectos letales, este cociente es generado por estudios de toxicidad aguda, por lo que no brinda información sobre posibles efectos a largo plazo.

De acuerdo a los resultados obtenidos, es posible observar que ambos compuestos presentan una DL50 mayor de 2000 mg/Kg para ambos compuestos tras su administración vía oral, comparando con la DL50 de 29.57 mg/kg para el compuesto M-1 mientras que para el compuesto M-4 fue de 310.2 mg/kg, haciendo pensar que dichos compuestos no se absorben tras su administración por vía oral, presentan metabolismo de primer paso, factores que condicionan una disminución de la biodisponibilidad de los mismos.

De acuerdo a los resultados obtenidos, se puede concluir que pese a que los compuestos M-1 y M-4 presentan actividades similares, el compuesto M-4 representa un candidato más promisorio, debido a las menores características toxicológicas exhibidas en los estudios realizados.