

00562

3

24



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE QUIMICA

## FARMACOCINETICA DE PRAZICUANTEL

### T E S I S

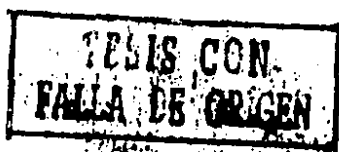
Que para obtener el título de:

MAESTRO EN FARMACIA  
(BIOFARMACIA)

PRESENTA:

**Q.F.B. INES FUENTES NORIEGA**

México, D. F.



1988



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## Indice

Lista de cuadros

Lista de figuras

Resumen .....	1
Abstract .....	1
Capitulo I	
Introducción .....	3
Capitulo II	
Generalidades	
2.1 Aspectos generales de la cisticercosis humana .....	5
2.1.1. Cisticercosis cerebral .....	6
2.1.2. Tratamientos farmacológicos de la cisticercosis cerebral .....	7
2.2 Aspectos generales sobre régimen de dosificación .....	9
2.2.1 Régimen de dosificación intravenoso .....	12
2.2.2 Régimen de dosificación extravascular .....	18
2.2.3. Métodos para la estimación de concentraciones plasmáticas en régimen de dosificación múltiple .....	22
2.2.4 Métodos para la aplicación de regimenes de dosificación .....	26
2.3. Praziquantel	
2.3.1. Propiedades fisicoquímicas .....	28
2.3.2. Farmacodinamia	
A) Actividad biológica .....	29
B) Mecanismo de acción .....	33
C) Esquemas de dosificación mas adecuados .....	35
2.3.3. Farmacocinética	

2.3.3.1 Absorción .....	34
2.3.3.2 Distribución .....	41
2.3.3.3 Metabolismo .....	42
2.3.3.4 Eliminación .....	43
2.3.3.5 Toxicidad aguda .....	45
2.3.3.6 Toxicidad crónica .....	44
2.3.3.7 Toxicidad en la reproducción .....	46
2.3.3.8 Mutagenicidad .....	46
2.3.3.9 Carcinogenicidad .....	47
 2.4 Métodos de valoración en fluidos biológicos	
2.4.1. Radiactivo .....	47
2.4.2. Cromatografía de gases .....	48
2.4.3. Fluorométrico .....	48
2.4.4. Cromatografía de líquidos .....	49
 Capítulo III	
Procedimiento experimental	
3.1 Material y equipo .....	50
3.2 Reactivos .....	50
3.3 Soluciones .....	50
3.4 Preparación de soluciones .....	51
3.5 Método de extracción .....	51
3.6 Condiciones cromatográficas .....	53
3.7 Validación del método analítico .....	53
3.8 Estudio farmacodinámico	
3.8.1. Estudio I .....	53
3.8.2. Estudio II .....	55
3.8.3. Estudio III .....	57

### 3.9 Protocolo

3.9.1. Estudio I	59
3.9.2. Estudio II	59
3.9.3. Estudio III	60
3.9.4. Análisis de datos	60

### Capítulo IV

#### Resultados

4.1 Estudio farmacocinético	61
4.2 Régimen de dosificación	63

### Capítulo V

#### Discusión

5.1 Estudio farmacocinético	67
5.2 Régimen de dosificación	69

### Capítulo VI

Conclusiones	73
Bibliografía	75
Apendice I	80

## Lista de Cuadros

	PAGINAS
Cuadro 2.2.1.0. Cantidad en el cuerpo cuando se han dado 100 mg de fármaco cada seis horas.	12
Cuadro 2.2.1.1. Aproximación en el estado estacionario de una administración diaria de digitoxina.	16
Cuadro 2.2.1.2. Regímenes de dosificación para un mantenimiento continuo de niveles terapéuticos.	17
Cuadro 2.2.2.0. Ecuaciones para evaluar un régimen de dosificación y su utilidad	21
Cuadro 2.3.2.1. Tratamientos utilizados por Spina y Franca.	33
Cuadro 2.3.2.2. Esquemas terapéuticos empleados por Spina - Franca y col. en cuatro grupos de pacientes con neurocisticercosis.	37
Cuadro 2.3.2.3. Esquemas terapéuticos usados por diversos investigadores en 192 enfermos de neurocisticercosis tratados con prazicuantel	39
Cuadro 2.3.2.4. Resultados clínicos obtenidos en 192 pacientes con neurocisticercosis tratados con prazicuantel.	40
Cuadro 3.3.1. Distribución de prazicuantel radio-marcado en ratas wistar después de la administración oral de 10 mg/kg.	41
Cuadro 3.3.4. Toxicidad de prazicuantel después de administración única (toxicidad aguda).	44
Cuadro 3.3.5. Seguridad de prazicuantel.	46

Cuadro 3.5 Técnica empleada para la extracción de prazicuantel en plasma (concentración de las muestras 2, 1, 0.5, 0.25 y 0.125 mcg/ml).	52
Cuadro 3.6.1.0. Valores individuales de las variables biológicas de los pacientes con cisticercosis que participaron en el Estudio I de prazicuantel con dosis orales de 50 mg/kg.	54
Cuadro 3.6.1.1. Administración de otros medicamentos a los pacientes con cisticercosis en el Estudio I.	55
Cuadro 3.6.2.0. Valores individuales de las variables biológicas de los pacientes con cisticercosis que participaron en el estudio II.	56
Cuadro 3.6.2.1. Administración de otros medicamentos a los pacientes con cisticercosis en el estudio II.	56
Cuadro 3.6.3.0. Valores individuales de las variables biológicas de los pacientes con cisticercosis que participaron en el estudio III de prazicuantel. Dosis 50 mg/kg.	58
Cuadro 3.6.3.1. Administración de otros medicamentos a los pacientes con cisticercosis en el estudio III. Dosis 50 mg/kg.	58
Cuadro 4.1.0. Concentración plasmática máxima y mínima en el estado estacionario de los pacientes 1, 2, 3 y 4 en el estudio I con régimen de dosificación empírico.	61
Cuadro 4.1.1. Valores de concentración plasmática máxima y mínima y tiempo máximo en el estado estacionario de los pacientes 5, 6, 7 y 8 según el día en que se efectuó	

el análisis con el régimen de dosificación empírico.	62
Cuadro 4.1.2. Parámetros farmacocinéticos calculados para los pacientes 5, 6, 7 y 8 según el día de análisis con el régimen de dosificación empírico.	63
Cuadro 4.2.0. Regímenes de dosificación individuales calculados a partir del método E (fijar concentración promedio en el estado estacionario y variar T y/o dosis), para los pacientes 9, 10 y 11 en el estudio III.	64
Cuadro 4.2.1. Valores de concentración plasmática máxima y mínima y tiempo máximo en el estado estacionario de los pacientes 9, 10 y 11 según el día en que se efectuó el análisis después de aplicado el régimen de dosificación calculado.	64
Cuadro 4.2.2. Variables farmacocinéticas obtenidas de los pacientes 9, 10 y 11 con la aplicación del régimen de dosificación calculado.	65
Cuadro 4.2.3. Resultados del efecto terapéutico en los pacientes del estudio I, al ser tratados con el régimen de dosificación empírico.	65
Cuadro 4.2.4. Resultados del efecto terapéutico en los pacientes del estudio II y III al ser tratados con régimen de dosificación empírico y cinético respectivamente.	66



## Lista de figuras

PAGINAS

- Figura 2.1 Gráfica de concentración de fármaco en plasma  
contra tiempo que muestra la acumulación en una inyección  
intravenosa múltiple. 11
- Figura 3.4.3.1 Fundamento del método fluorométrico. 49

## Resumen

Este trabajo se realizó en siete pacientes hospitalizados enfermos de cisticercosis cerebral progresiva. Se les administró prazicuantel según el tratamiento indicado por los médicos que consistía en dosis de 50 mg/kg/día durante 15 días, junto con otros fármacos los cuales disminuyen los síntomas de la enfermedad.

Se tomaron muestras sanguíneas a diferentes tiempos y se determinó la concentración de prazicuantel por cromatografía de líquidos de alta resolución. Se obtuvieron la concentración máxima, la concentración mínima, el tiempo en el que se alcanza la concentración máxima y las constantes de absorción y eliminación. Con éstos parámetros se diseñó un régimen de dosificación, por el método de Wagner el cual es utilizado para fármacos cuya vida media es breve y se aplicó a un número reducido de pacientes en donde obtuvieron concentraciones plasmáticas más altas.

En la administración conjunta de prazicuantel con otros medicamentos, los resultados indican probables problemas de interacción entre éstos porque se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de prazicuantel.

## Abstract

This work was carried out in seven patients with cerebral progressive cysticercosis. Praziquantel was administered with medical treatment: doses of 50 mg/kg a day during fifteen days, with other drugs that diminished the symptoms of the disease. Blood samples were taken at different times and the praziquantel concentration was determined by a High Pressure Liquid Chromatography. The maximum concentration, the minimum concentration, the time in which the maximum concentration is reached, absorption and elimination constants were obtained. With these parameters a regime of multiple dosage was designed based on the Wagner method which is used with short term half life drugs. This regime was applied to a reduced number of patients and plasmatic concentrations were found much higher.

In the administration of praziquantel with other drugs, the results indicated probable problems of interaction between them due to the fact that a decrease was observed in the plasmatic concentrations of praziquantel.

## Capítulo I

### Introducción.

La cisticercosis cerebral es un problema frecuente y endémico en nuestro país. Se han reportado casos en los que en el 60% la sintomatología estaba en relación con la presencia de cisticercos y en el resto, la enfermedad fue incidental porque no existe un método específico y sensible para determinarla (56). Los síntomas finales de la enfermedad son crisis convulsivas y reacción inflamatoria severa que lleva a un estado de invalidez o muerte.

El tratamiento más frecuente es la intervención quirúrgica para disminuir la reacción inflamatoria seguida de un tratamiento farmacoterapéutico. Debido al riesgo de la intervención quirúrgica y a los resultados como la epilepsia o retraso mental, se ha intentado encontrar un medicamento eficaz para el tratamiento de esta enfermedad. de los más utilizados (metrifonato, praziquantel, y flubendazol) el praziquantel demostró ser el más eficaz, con alta tolerancia y con pocas reacciones secundarias. es un antelmíntico que puede administrarse al hombre y es especialmente efectivo contra los esquistosomas fuera del tracto gastrointestinal y se ha demostrado que es eficaz tanto en estudios *in vitro* como en infecciones experimentales y naturales especialmente por infecciones de *Cysticercus cellulosae*. Debido a los síntomas de la enfermedad, frecuentemente, es necesario administrar otro tipo de medicamentos como la carbamacepina, prednisona, tietilperacina, difenilhidantoína, etc.

Robles y col. (56, 57, 58) al administrar Praziquantel en un régimen de dosificación de 50 mg/kg durante quince

días con administración de Dexametazona en el 50 % de los pacientes obtuvieron éxito solo en algunos casos, lo cual hace pensar en posibles interacciones de fármacos de tipo farmacocinéticos o bien, a diferencias farmacocinéticas entre individuos. En base a lo anteriormente mencionado, el objetivo de este trabajo es encontrar una respuesta a estos resultados y encontrar un régimen de dosificación adecuado, en base a las concentraciones plasmáticas de praziquantel obtenidas a diferentes tiempos y a parámetros farmacocinéticos, para los pacientes bajo estudio.

## Capítulo II

### Generalidades

#### 2.1 Aspectos generales de la cisticercosis humana.

La cisticercosis es un padecimiento frecuente y endémico en México, y en países de América Latina donde existe miseria, ignorancia y condiciones higiénico sanitarias deficientes (11.40). El conocimiento del ciclo biológico de la *Taenia solium* es básico para entender la epidemiología de la cisticercosis. El hombre es el único huésped definitivo y en sus materias fecales salen los proglótidos gravados con huevos del parásito, lo cual implica que el hombre es la única fuente de infección de ésta enfermedad. Los huevecillos de *Taenia solium* son fragiles ante las adversidades ambientales y esto limita la transmisión a la diseminación fecal fresca. Pero este regulador ecológico no es una barrera a ésta transmisión ya que en México las infecciones mas frecuentes son por la ingesta con contaminación fecal fresca (39.41).

El fecalismo se obtiene por la ingestión de verduras crudas, la manipulación de alimentos y la autoinfección interna. La teniasis tambien se obtiene casi en forma exclusiva por ingestión de carne mal cocida de cerdos cisticercosos (huésped intermediario natural). esto ocurre principalmente al cocinar porciones grandes de carne. Basta una oportunidad de ingerir un solo huevo infectante a lo largo de los años de vida de una persona para que la transmisión tenga lugar y la cisticercosis se desarrolle. Se estima que un proglótido expulsado por un portador de *Taenia solium* lleva aproximadamente 50 000 huevos (44).

La frecuencia en México de cerdos cisticercosos es

alrededor del 3% y tiene su origen en la forma de cría, ya que el puerco es criado, muchas veces, en el patio y alimentado entre otras cosas con heces humanas. Frecuentemente, las letrinas se hacen de tal forma que los cerdos tienen acceso a la parte inferior. La fritura en pequeños fragmentos, la elaboración de chorizo y la congelación destruyen la infectividad del cisticerco; aunque la congelación requiere de tres horas a 35 grados centígrados, ya que a 5 grados la carne mantiene cisticercos viables cuando menos un mes (43).

La cisticercosis puede ser considerada como una enfermedad benigna cuando no se localiza en el ojo o en el sistema nervioso central, y puede pasar inadvertida durante toda la vida, constituyendo un mero hallazgo de autopsia; pero cuando el parásito invade alguno de los dos territorios mencionados da lugar a una afección de elevada gravedad (44).

#### 2.1.1 Cisticercosis cerebral.

La frecuencia de este padecimiento se ha podido determinar por cuatro tipos de investigaciones que son: (38)

- a) Estudios anatomopatológicos en material de autopsia.
- b) Análisis de reacción de fijación de complemento, de linfocitos, eosinófilos, y neutrófilos, concentración de proteínas totales y globulinas por el método de Fandy, en que se ha comprobado quirúrgicamente la presencia de esta parasitosis.
- c) Investigaciones inmunológicas.
- d) Estudios de pacientes con tomografía axial computarizada.

Con estos estudios se ha concluido que aproximadamente en un 60% de los casos la sintomatología estaba en relación con la presencia de cisticercos o era secundaria a una

hidrocefalia por aracnoiditis basal. En el resto de los hallazgos se consideraron como incidentales ya que aparentemente su presencia no correspondía con las manifestaciones clínicas de los enfermos (138).

Los métodos que se utilizan para establecer el diagnóstico de la cisticercosis cerebral son:

a) Clínicos. No permiten llegar a un diagnóstico preciso debido a la gran variedad de síntomas y signos de este padecimiento.

b) Análisis citoquímicos del líquido cefalorraquídeo. Es un método que puede establecer un diagnóstico de posibilidad pero no en forma categórica.

c) Estudios inmunológicos. No existe un método inmunológico adecuado e infalible. Su positividad puede sugerir mas no afirmar el diagnóstico en forma categórica y los resultados negativos de los mismos no descartan la enfermedad.

d) Procedimientos radiológicos. Las radiografías simples de cráneo pueden mostrar cambios que son de utilidad para quien el diagnóstico pero no para establecerlo con seguridad.

e) Tomografía Axial Computarizada. Este método hace posible establecer el diagnóstico de este padecimiento con un índice de seguridad amplio, ya que permite visualizar las lesiones con sus características y localización.

f) Gammagrafía cerebral estática o dinámica. Tiene poca utilidad en el diagnóstico de esta enfermedad.

2.1.2 Tratamientos farmacológicos de cisticercosis cerebral.

Existen por lo menos tres tipos de cisticercosis cerebral:

1) Aquella donde ocurre la infestación cerebral por cisticercos sin



síntomas de enfermedad, probablemente la más común.

2) Cuando existe la infestación que produce la enfermedad pero que tiende a la curación espontánea con calcificación de los parásitos, esta variación puede dejar secuelas principalmente de crisis convulsivas.

3) La infestación con enfermedad cisticercosa en la cual el deterioro es progresivo a pesar del tratamiento quirúrgico paliativo, y se caracteriza por la presencia de gran reacción inflamatoria, este caso evoluciona generalmente hacia la muerte o un estado de invalidez (25).

El cisticerco produce daño cerebral por efecto mecánico o por una gran reacción inflamatoria que produce granulomas múltiples y aracnoiditis. Es posible que la reacción inflamatoria sea mediada inmunológicamente por el huésped en un intento de destruir el parásito. Los diversos tratamientos usados en esta enfermedad deben tomar en cuenta los tipos de infestación cisticercosa y si los síntomas son de origen mecánico o inflamatorio (25).

Existen cuatro tipos de tratamiento farmacológico para esta parasitosis. En México el grupo de Trujillo y González Barranco (77) han utilizado el metrifonato (compuesto organofosforado) que inhibe la colinesterasa del organismo y presumiblemente la del parásito. Este tratamiento tiene reacciones colinérgicas indeseables por lo que se administra junto con atropina. Se han obtenido resultados positivos contra la cisticercosis ocular y dérmica a dosis de 7 mg/kg/día, durante cinco días con descanso de dos semanas y se da un total de seis ciclos de tratamiento.

El grupo de Robles ha estudiado extensamente el

praziquantel el cual no presenta efectos tóxicos (56, 58). De este fármaco se hablara mas adelante.

El grupo de Lombardo ha usado el fluobendazol a grandes dosis en cisticercosis tisular (38). El grupo de Skromne ha empleado anticuerpos anticisticercos marcados con material radiactivo; pero se requieren de un gran número de anticuerpos para destruir el parásito (25).

En el extranjero, Botero y Castano de Colombia (6) y Spina-Franca (72) y Nogueira de Brasil tambien han usado el praziquantel en el tratamiento de la cisticercosis cerebral. El tratamiento quirúrgico, el anticonvulsivo y el esteroideo (39) se han aplicado tambien pero solo en casos especiales. El punto mas importante en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad ha sido definir la indicación precisa para estos nuevos medicamentos y se ha concluido que estos fármacos se deben administrar solamente en pacientes con quistes o granulomas multiples en los cuales no hay mejoría con tratamiento quirúrgico y en aquellos pacientes con aracnoiditis basal importante, cuya enfermedad es progresiva y mortal (25).

## 2.2 Aspectos generales sobre régimen de dosificación múltiple.

En un régimen de dosis múltiples el objetivo primordial es lograr un estado de equilibrio en el cual las concentraciones plasmáticas fluctúen dentro del intervalo terapéutico (46). En el diseño de un régimen de dosificación normalmente se pueden seguir dos caminos, el empírico y el cinético (59). En el diseño empírico no hay una individualización de la terapia, a todos los pacientes se les da la misma dosis del fármaco sin tomar en cuenta

dosis. cada dosis subsecuente se administra antes de que la dosis precedente se elimine completamente. Esto da como resultado un fenómeno conocido como acumulación, donde la cantidad del fármaco en el cuerpo, representada por concentración de plasma, se incrementa según la frecuencia y la cantidad de dosis administrada (59). El fenómeno de acumulación de un fármaco administrado intravenosamente se muestra en la figura 2.1, donde se observa que las concentraciones de fármaco en plasma llegan a una meseta, donde la concentración máxima y mínima se reproducen una y otra vez. El objetivo de diseñar un régimen de dosificación es conseguir una concentración mínima ( $C_{min}$ ) por arriba de la concentración mínima efectiva (CME) y una concentración máxima ( $C_{max}$ ) por abajo de la concentración mínima tóxica (CTM) (59, 46, 78).

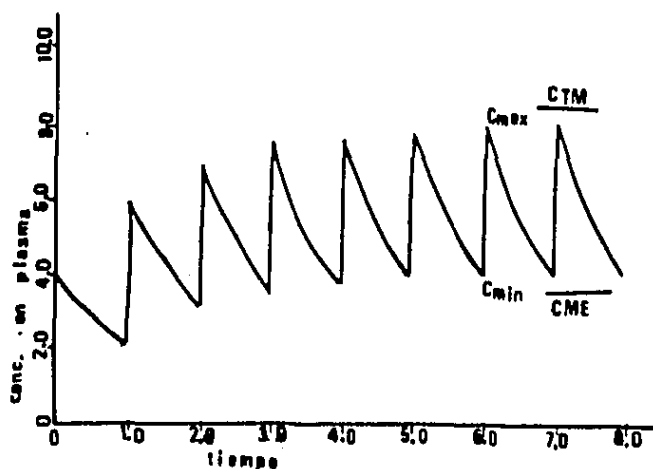


Figura 2.1. Gráfica de concentración de fármaco en plasma contra tiempo, mostrando la acumulación con una inyección intravenosa múltiple (59).

factores fisiológicos o patológicos (ejemplo, edad, peso, enfermedad, etc.); sin embargo, presenta grandes variaciones en la concentración plasmática y respuesta clínica. Esta variación es indeseable en fármacos que tienen un índice terapéutico estrecho. En la vía cinética, se procura la individualización de la dosis basada en datos farmacocinéticos y medida de la respuesta clínica, es importante para fármacos que tienen un índice terapéutico pequeño. Por esta vía, se necesita conocer la relación entre la concentración plasmática y la respuesta clínica, el intervalo de concentración plasmática terapéutico y algunos parámetros farmacocinéticos (1, 15).

Para el mantenimiento de las concentraciones terapéuticas del fármaco en el organismo se administran dosis con un intervalo de tiempo adecuado entre dosis para mantener la cantidad del fármaco en el índice terapéutico. En un diseño de régimen de dosificación se consideran factores del fármaco como dosis terapéutica mínima, índice terapéutico, biodisponibilidad y vías de administración del fármaco; además, se consideran las condiciones del paciente, por ejemplo, estado patológico, diferencias genéticas, coadministración de fármacos (46). Generalmente, en una administración de dosis múltiple se busca que la concentración plasmática sea proporcional a la concentración en la biofase. Sin embargo, es difícil correlacionar las concentraciones plasmáticas con los efectos observados. Esto puede deberse a varias causas, entre ellas está que el metabolito sea también el activo; o bien, la entrada lenta del principio activo en la biofase, o que el efecto ocurre durante la distribución del fármaco en el organismo (46). Generalmente, cuando los fármacos se administran en un régimen de dosificación múltiple, después de la primera

### 2.2.1 Régimen de dosificación intravenoso.

Para apreciar mejor el fenómeno de acumulación se examinará un fármaco que se administra intravenosamente en una dosis sólo de 100 mg cada vez media de eliminación. En el cuadro 2.2.1.0 se enlistan cantidades de fármaco en el organismo justo después de cada dosis y justo antes de que la próxima dosis se administre. Los resultados corresponden a cantidades máximas ( $I_{max}$ ) y cantidades mínimas ( $I_{min}$ ) obtenidas dentro de cada intervalo de dosis (1).

Cuadro 2.2.1.0 Cantidad en el cuerpo cuando se han dado 100 mg de fármaco cada vida media

Dosis	1	2	3	4	5	6	7	8
Cantidad máxima ( $I_{max}$ ) mg.	100	150	175	185	194	197	199	200
Cantidad mínima ( $I_{min}$ ) mg.	50	75	88	94	97	99	100	100

Según el cuadro anterior se observa que la acumulación del fármaco continúa hasta que se alcanza un límite, al cual se le llama estado estacionario (meseta). En el ejemplo, el estado estacionario es cuando  $I_{max}$  es de 200 mg y  $I_{min}$  es de 100 mg; la diferencia entre ellas es la dosis de 100 mg, ya que el intervalo de dosificación fue de una vida media (1.59.78).

Las ecuaciones generales en una administración intravenosa correspondientes a las cantidades máxima y mínima del fármaco en el cuerpo después de  $n$  dosis y en el estado estacionario

son:

$$D_{max} = \text{Dosis} \left[ \frac{1 - (1/2)^{n\theta}}{1 - (1/2)^\theta} \right] \quad (1)$$

$$D_{min} = \text{Dosis} \left[ \frac{1 - (1/2)^{n\theta}}{(1/2)^\theta} \right] \quad (2)$$

$$D_{es \text{ max}} = \frac{\text{Dosis}}{1 - (1/2)^\theta} \quad (3)$$

$$D_{es \text{ min}} = \text{Dosis} \left[ \frac{1}{1 - (1/2)^\theta} \right] \quad (4)$$

Donde  $\theta$  es la relación  $T/T_{1/2}$ , o sea, el intervalo de dosificación expresado en vidas medias de eliminación.  $D_{max}$  es la cantidad máxima en el cuerpo después de  $n$  dosis.  $D_{min}$  es la cantidad mínima.  $D_{es \text{ max}}$  y  $D_{es \text{ min}}$  son la cantidad máxima y mínima en el estado estacionario, respectivamente.  $T$  es el intervalo de dosificación, y  $T_{1/2}$  es la vida media del fármaco.

En la situación mas simple, en el cual el fármaco se da cada vida media,  $\theta = 1$ . Se observa en las ecuaciones 3 y 4 que la cantidad máxima en el cuerpo en el estado estacionario es dos veces la dosis y la cantidad mínima es la dosis misma. Estos cálculos en el estado estacionario, son para una administración intravenosa; sin embargo, se pueden aplicar a una administración extravascular cuando le

absorción es completa y la velocidad de absorción es mas rápida que la de eliminación (59.78). En el estado estacionario la velocidad promedio de entrada debe ser igual a la velocidad promedio de eliminación, es decir, entre cada intervalo de dosificación la cantidad eliminada del cuerpo es igual a la cantidad absorbida. La velocidad promedio de la cantidad absorbida se calcula por (1):

$$\text{Velocidad promedio de absorción} = F \cdot \frac{\text{Dosis}}{T}$$

Donde T es el intervalo de dosificación y F es la biodisponibilidad. La velocidad promedio de la cantidad eliminada es:

$$\text{Velocidad promedio de eliminación} = k \cdot \bar{U}_{ss}$$

Donde  $\bar{U}_{ss}$  es la cantidad promedio del fármaco en el cuerpo a través de un intervalo de dosificación en el estado estacionario. Las ecuaciones del estado estacionario son:

$$\bar{U}_{ss} = 1.44 \cdot F \cdot T \cdot \frac{\text{Dosis}}{1/2} \quad \text{-----(5)}$$

$$\bar{C}_{ss} = F/C_l \cdot \text{Dosis} \cdot T \quad \text{-----(6)}$$

Donde  $\bar{C}_{ss}$  es la concentración plasmática promedio en el estado estacionario. T es la vida media y  $C_l$  es la depuración plasmática corporal. A partir de las ecuaciones 5 y 6, la cantidad promedio de un fármaco en el cuerpo en el estado estacionario depende de la velocidad de administración, biodisponibilidad y vida media; también, la concentración promedio en el estado estacionario depende de los dos primeros factores y de la depuración corporal total (1.59). La cantidad del fármaco en el estado estacionario se puede relacionar con la cantidad absorbida de cada dosis para obtener un índice de

acumulación R, que es:

$$F = \frac{\text{Dosis}}{\text{Eficacia}} = 1.44 \cdot T / T_{1/2}$$

Del índice de acumulación se pueden obtener aproximadamente las cantidades máxima y mínima en el estado estacionario, adicionando y sustrayendo la mitad de la dosis absorbida al producto de R por la dosis, este método se puede utilizar solamente cuando el intervalo de dosificación no excede de la vida media (59,78). Las fluctuaciones de la cantidad del fármaco en el cuerpo dependen de la frecuencia de administración del fármaco, de la vida media (59). La cantidad máxima en el estado estacionario no es más grande que la dosis si el fármaco se administra con menor frecuencia una vez cada tres vidas medias (59). La fluctuación en el estado estacionario es la relación entre las máximas mín. y entre más grande es la frecuencia de la administración, más pequeña es la fluctuación. El cuadro 2.2.1.1. muestra fluctuaciones para la digitoxina la cual requiere una vida media de dosis de 3 días para alcanzar el 50% del máximo en el estado estacionario y 10 días para estar en el 75%; esto quiere decir, que el tiempo para alcanzar la cantidad en el estado estacionario depende solamente de la vida media del fármaco (59).



Cuadro 2.2.1.1 Aproximación en el estado estacionario de una administración diaria de Digitoxina (59).

Tiempo (días)	0	1	2	3	∞	11	18	24	30	∞
No. de dosis (n)	0	1	2	3	∞	11	18	24	30	∞
Cantidad máxima (C <sub>max</sub> )	0	0.11	0.21	0.29	0.50	0.75	0.81	0.94	0.97	1.0
Cantidad mínima (C <sub>min</sub> )										
R = infinito										
R = D <sub>max</sub> /D <sub>min</sub> = 1 - (1/2) <sup>0.175</sup>										

La acumulación de la digitoxina toma mucho tiempo porque su vida media es grande. El grado de acumulación es extenso debido a la frecuencia de administración (59, 73).

Si todas las dosis se administran en la fase postdistributiva y se considera a la acumulación (R) según la ecuación 7, en estas condiciones el índice de acumulación se puede calcular considerando solamente la constante de eliminación (k):

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k \tau}} \quad (8)$$

Este índice de acumulación es importante para calcular la dosis de carga o dosis de mantenimiento en un régimen de posificación múltiple, en donde es deseable mantener concentraciones plasmáticas de fármaco más altas que el nivel mínimo efectivo (C<sub>min</sub>) por eso la dosis de carga (D<sub>L</sub>) debe ser suficientemente grande de tal manera que la concentración plasmática mínima en el intervalo de la primera dosis.

$C_{min}$  es igual a  $C_{min}$  en el estado estacionario (21). Por ello, la dosis de carga o inicial,  $D$ , es aquella que se administra al inicio de un régimen de dosificación y está destinada a alcanzar rápidamente la respuesta terapéutica (59).

La dosis de mantenimiento,  $D_M$ , es la dosis que mantiene una cantidad terapéutica de fármaco en el organismo (59). En otras palabras, la dosis inicial alcanza rápidamente la respuesta terapéutica y las dosis subsiguientes mantienen la respuesta reemplazando el fármaco perdido durante un intervalo de dosis. Por lo tanto,  $D_M$  es la diferencia entre  $D$ , la cantidad remanente de fármaco al final del intervalo de dosificación, (índice de acumulación: (59, 46, 78).

$$D_M = D - L \cdot e^{-kT} \quad \text{----- (9)}$$

$$D_M = D - L \cdot (1 - (1/2)^{T/t_{1/2}}) \quad \text{----- (10)}$$

Si se conoce la dosis de mantenimiento se puede calcular la dosis inicial:

$$D = \frac{D_M}{1 - (1/2)^{T/t_{1/2}}} \quad \text{----- (11)}$$

La diferencia entre la dosis de mantenimiento y la dosis de carga depende del intervalo de dosificación y de la vida media del fármaco (59, 78). Para fármacos con vida media entre 6 y 24 horas es conveniente utilizar un régimen que consiste en una dosis inicial igual al doble de la dosis de mantenimiento y a un intervalo

de dosificación de una vida media. Este régimen resulta impráctico para aquellos fármacos con vidas medias menores de 3 horas y vidas medias mayores de 24 horas. En el cuadro 1.2.1.1 se muestran regímenes de dosificación en base al índice terapéutico del fármaco y su vida media. Se encuentran grandes dificultades en tratar de mantener concentraciones terapéuticas de un fármaco con vida media corta (menor de 3 horas) (45).

### 1.2.2 Régimen de dosificación extravascular.

En un régimen de dosificación extravascular (oral, intramuscular, bucal, subcutánea y rectal) se requiere conocer la constante de absorción,  $k_a$ . Las ecuaciones de la (1) a la (4) se pueden aplicar a este tipo de administración siempre que se provee que la absorción es completa y se realiza en un periodo pequeño del intervalo de dosificación, parecida a la administración intravenosa. Aún así, se tiene que hacer una corrección en la dosis si la biodisponibilidad es menor de uno. Estas ecuaciones nos permiten hacer estimaciones de la concentración plasmática promedio, la cantidad promedio en el estado estacionario y el índice de acumulación (55,56):

Debido a la absorción continua, las fluctuaciones de la concentración plasmática del fármaco en el organismo en un intervalo de dosificación pueden ser muy pequeñas. El nivel máximo en el estado estacionario es muy cercano al valor promedio del estado estacionario cuando el intervalo de dosificación es menor que la mitad de una vida media, independientemente de la vía de administración. (57, 58) En estos casos, la relación entre la dosis de mantenimiento,  $D_m$ , y la inicial,  $D_i$ , es (59):

Índice terapéutico	Vida media	Relación de Dosis inicial/ Dosis mantenimiento	Relación de intervalo de dosis y vida media.	Comentarios
Alta a medio	Muy corta (menor de 20 minutos)	---	---	Candidato de infusión. La terapia corta.
	Corta	1.0	3 - 6	Para cada dosis debe ser a veces media o menor. El fármaco debe tener un alto nivel terapéutico.
	Intermedio (3 a 8 h)	1 - 2	1 - 2	
	Largo (8 a 24 h)	2.0	1.0	Muy común y régimen deseado.
	Muy largo (mayor de 24 h)	2.0	1.0	Una vez al día es impráctico. La dosis inicial debe ser mucho mayor que la dosis de mantenimiento.
Bajo	Muy corta (menor de 20 min)	---	---	No es candidato.
	Corta (20 min a 2 h)	---	---	Solo por infusión.
	Intermedia (3 a 8 h)	1 - 2	1.0	Requiere de 3 a 6 dosis por día.
	Grande (8 a 24h)	2 - 4	0.5-1	
	Muy grande (24h)	2.0	1.0	Requiere un control cuidadoso.

Cuadro 2.2.1.2 Regímenes de dosificación para un mantenimiento continuo de niveles terapéuticos (45).

$$\frac{D}{M} = 1.44 \cdot \frac{D}{L} \quad \text{----- (12)}$$

Esta ecuación se deriva de la ecuación (10), cuando  $\alpha$  tiende a cero y es menor de 0.5. Si el fármaco se administra más frecuentemente que dos veces medias, el error de usar la ecuación (12) es menor de 20%. Este error parece grande pero en la práctica es aceptable comparándolo con la variabilidad normal en humanos de la respuesta del fármaco.

Idealmente un régimen de dosificación se debe diseñar en base a la concentración plasmática del fármaco entre los límites de la concentración mínima efectiva (CME), definido por  $C_{min}$ , y concentración mínima tóxica (CTM), definido por  $C_{max}$ . La relación entre estos límites es (59):

$$C_{min} = C_{max} e^{-kT_{max}} = C_{max} (1/2) \quad \text{----- (13)}$$

Donde  $T_{max}$  es el intervalo de dosificación máxima que asegura que la concentración plasmática en el estado estacionario se alcance dentro de estos límites. Esta ecuación se aplica siempre y cuando  $k_a \gg k_d$ , o sea, para fármacos sin problemas de absorción.

Rearreglando la ecuación (13) y considerando  $k=0.693/T_{1/2}$ , se tiene la siguiente ecuación (59, 78):

$$T_{max} = 1.44 \cdot T_{1/2} \cdot \ln (C_{max}/C_{min}) \quad \text{----- (14)}$$

La dosis de mantenimiento máxima  $D_{max}$ , que puede ser dada cada  $t_{max}$  es (59, 22, 78):

$$D_{max} = V_d \cdot F \cdot (C_{max} - C_{min}) \quad \text{----- (15)}$$

El cociente de dosificación requerido en un régimen de dosificación oral en el estado estacionario es (59, 22, 78):

$$D_{max} = \frac{D}{F} \frac{(C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss})}{\ln(C_{max}^{ss}/C_{min}^{ss})} \quad (16)$$

El valor máximo de la concentración promedio en el estado estacionario es (59, 22, 78):

$$C_{ss} = \frac{(C_{max}^{ss} - C_{min}^{ss})}{\ln(C_{max}^{ss}/C_{min}^{ss})} \quad (17)$$

Una dosis de carga de valor aproximado de  $V_d C_{max}^{ss}/F$  puede ser apropiada para alcanzar la concentración inicial en el estado estacionario (59).

En una dosificación múltiple, las concentraciones máxima y mínima en estado estacionario se pueden calcular de la siguiente manera (59, 22):

$$C_{max}^{ss} = \frac{FD}{V_d} \frac{k_a}{(k_a - k_d)} \left[ \frac{e^{-k_d T_{max}}}{1 - e^{-k_d T}} - \frac{e^{-k_a T_{max}}}{1 - e^{-k_a T}} \right] \quad (18)$$

Si  $T_{max} = 0$  (tiempo en el cual se da otra dosis), la ecuación 18 da  $C_{min}^{ss}$ :

$$C_{min}^{ss} = \frac{FD}{V_d} \frac{k_a}{(k_a - k_d)} \left[ \frac{1}{(1 - e^{-k_d T})} - \frac{1}{(1 - e^{-k_a T})} \right] \quad (19)$$

Donde  $C_{max}^{ss}$  es la concentración máxima en el estado estacionario,  $C_{min}^{ss}$  es la concentración mínima en el estado estacionario,  $T_{max}$  es el

intervalo de dosificación máximo para alcanzar la concentración plasmática en los intervalos de  $C_{min}$  y  $C_{max}$ .  $F$  es la biodisponibilidad del fármaco y  $V_d$  es el volumen de distribución.

La concentración promedio en el estado estacionario también se puede calcular por las ecuaciones 5 y 6. Estas ecuaciones se aplican a cualquier vía de administración o forma de dosificación siempre y cuando la biodisponibilidad y depuración permanezcan constantes. Otra ecuación que nos representa esta concentración es (59, 21):

$$C_{ss} = 1.44 \cdot F \cdot \frac{T}{V_d} \cdot \frac{\text{Dosis}}{T} \quad \text{----- (20)}$$

Esta ecuación es una alternativa y a veces es conveniente, pero se tiene que usar con precaución, ya que un cambio en la distribución del fármaco puede alterar la vida media, y también la concentración promedio en el estado estacionario. También hay que tomar en cuenta cuando el fármaco se une a proteínas o cuando el que produce la acción farmacológica es algún metabolito, para lo cual esta ecuación se vuelve impráctica (59, 21).

Los regímenes de dosificación orales también puede asignarse usando el área bajo la curva de concentración plasmática contra tiempo, siguiendo una dosis única. De la relación  $F \cdot \text{Dosis} = Cl \cdot \text{Area}$ , después de una dosis simple, y de la relación  $F \cdot \text{Dosis}/T = Cl \cdot C_{ss}$ , durante el estado estacionario después de una dosis múltiple, se tiene:

$$C_{ss} = \text{Area (dosis única)} / T \quad \text{----- (21)}$$

Así, se puede calcular cualquier intervalo de dosificación necesario para llegar a una concentración promedio en el

estado estacionario, o una concentración resultante de administrar la dosis cada intervalo de dosificación (59).

El valor de  $T + C_{ss}$ , por definición, es el área bajo la curva en un intervalo de dosificación en el estado estacionario; esto es igual al área siguiendo una dosis única (59, 21, 78). El cuadro 2.2.2.0 contiene algunas de las ecuaciones más importantes y sus limitaciones (59).

La complejidad de las ecuaciones empleadas en el cálculo de un régimen de dosificación es dependiente de la complejidad del modelo farmacocinético describiendo al fármaco. Por ejemplo, un régimen de dosificación para un fármaco con modelo de un compartimento, administrado en inyección intravenosa repetitiva de dosis iguales se calcula fácilmente; pero un fármaco con modelo multicompartmental administrado oralmente puede ser tan complejo que requiere de un valor de constante de velocidad  $k_a$ , los cuales no son obtenidos fácilmente aunque existen métodos de aproximación para estimar el régimen de dosificación (59). Aparte del modelo farmacocinético, hay que considerar el tamaño de la dosis y la frecuencia de la administración del fármaco para poder estimar un régimen que mantenga cualquier nivel sanguíneo deseado (59, 46).

2.2.3 Métodos para la estimación de concentraciones plasmáticas en regímenes de dosificación múltiple.

Existen varios métodos para la estimación de concentraciones plasmáticas en regímenes de dosificación múltiple basados en el conocimiento de concentraciones plasmáticas de fármaco y variables farmacocinéticas en dosis únicas. Todos ellos se aplican solamente cuando es un modelo farmacocinético lineal y la



Ecuaciones	Expo 1, 2,	ADSORCIÓN	REVE SECUNDARIO
		rápida	Alargo (t) de
		(MAYOR)	tiempo
Coste de mantenimiento	$D = D_0 (1 - e^{-kt})$ $M = L$	*** (b)	*** N
Índice de acumulación	$R = \frac{1.44 T}{t}$	***	***
Estado Estacionario			
Cantidad promedio	$A_{prom} = 1.44 FD \frac{T}{t}$	***	***
Concentración promedio	$C_{ss} = \frac{FID}{Clrt}$	***	***
	$C_{ss} = \frac{\text{Area}}{t}$	***	***
Concentración máxima	$C_{ss,max} = \frac{FID}{V(1 - e^{-kt})}$	***	N
Concentración mínima	$C_{ss,min} = \frac{FID e^{-kt}}{V(1 - e^{-kt})}$	***	N

\*) Si la dosis o intervalo de dosificación son insuficientes

- \*\*\* Generalmente útil (b)
- \*\* Una aproximación razonable
- \* Utilizado limitada.
- 0 No es válido

Cuadro 2.2.1.0 Ecuaciones para evaluar un régimen de dosificación, su utilidad (en %)

eliminación sigue una cinética de primer orden (67,68).

A) Método de superposición.

Propuesto por Wagner (79), es un método que nos predice niveles plasmáticos en dosis múltiples y requiere de una curva de concentración fármaco en plasma contra tiempo en una dosis única: las concentraciones de cada dosis sucesiva se adicionan a la concentración remanente de la dosis previa. Se puede aplicar directamente a los datos obtenidos sin recurrir a un análisis farmacodinámico (79, 21).

La ecuación que se utiliza nos indica los niveles plasmáticos simulados en una dosis simple y es la siguiente:

$$C(t) = C_0 \frac{k_a}{k_a - k_d} \left( e^{-k_d t} - e^{-k_a t} \right) \quad (22)$$

Sustituyendo  $C_0$ ,  $k_a$  y  $k_d$  se obtiene una ecuación en la que queda como variable  $t$ , la cual se introduce al tiempo que se desea conocer  $C(t)$ .

B) Método de superposición modificado.

Schumacher (67) propone este método cuando se necesita hacer un estimado rápido en aplicaciones clínicas y no es riguroso el uso de ecuaciones específicas. Los datos para la aplicación de este método se obtienen de una curva de concentración fármaco en plasma o suero contra tiempo en una administración de dosis única. Se obtienen datos estimados de concentración máxima y mínima en el estado estacionario, factor de acumulación y la relación entre dosis de carga y dosis de mantenimiento.

Las ecuaciones que representan las concentraciones plasmáticas máxima y mínima durante el intervalo de dosificación,  $T$ .

una vez alcanzado el estado estacionario son:

$$\text{ss} \quad C_{\min} / T = C / (C - C_{2T}) \quad \text{-----} \quad (23)$$

$$\text{ss} \quad C_{\max} / C_{pk} = C_{\min} / C \quad \text{-----} \quad (24)$$

$C_T$  indica la concentración de fármaco durante la administración en una dosis simple que permanece inmediatamente antes de la administración de la segunda dosis;  $C_{2T}$ , es la concentración de fármaco de la primera dosis que permanece después de dos intervalos de dosificación;  $C_{pk}$  es la concentración del pico máximo en una administración de dosis simple.

Los mejores estimados para  $C_T$  y  $C_{2T}$  se obtienen de la extrapolación del mejor estimado de la línea de postdistribución al graficar los datos  $\log C$  contra tiempo. El mejor estimado de  $C_{pk}$  es el observado y no el extrapolado. Puesto que la relación de  $C_{\min} / C_T$  indica la acumulación en una administración de dosis múltiple en el estado estacionario, la relación entre dosis inicial y dosis de mantenimiento se calcula por:

$$D_L / D_M = C_{\min} / C_T = C / (C - C_{2T}) \quad \text{-----} \quad (25)$$

Si no hay ningún cambio en el intervalo de dosificación, las dosis se pueden aumentar o reducir para conocer diferentes concentraciones plasmáticas y entonces se tiene:

$$D_2 / D_1 = C_{\min} / C_{\min} = C_2 / C_1 = C_{\max} / C_{\max} = C_{pk} / C_{pk} \quad \text{--} \quad (26)$$

En general,  $C_{\max}$  se estima siempre usando el  $C_{pk}$ , lo cual no está en

la fase postdistributiva y el intervalo de dosificación se selecciona antes de que la fase anterior se termine. El uso de estas ecuaciones, 23 a 26, da bajo ciertas circunstancias, valores menos precisos de  $C_{max}$  y  $C_{min}$  que aquellos calculados por el método de superposición o con las ecuaciones farmacocinéticas tradicionales. De todas maneras, en las aplicaciones clínicas éstos pequeños errores en los estimados no son influenciados, ya que tiene la ventaja de ser un método rápido para estimar regímenes de dosificación.

C) Método de la fracción perdida.

Propuesto también por Schumacher (32), se hacen estimados rápidos basándose en la fracción de fármaco perdida durante un intervalo de dosificación. Se utiliza para administración oral e intravenosa. Han aparecido pocos reportes con este método, uno de ellos es el de Jellife (34) para estimar regímenes de dosificación de digoxina y digitoxina.

Cuando el fármaco tiene una farmacocinética lineal y se trata de un modelo monocompartamental, se puede usar una aproximación clínica útil de los niveles plasmáticos contra el tiempo con las siguientes ecuaciones:

$$\frac{\text{fracción quedada}}{T} = e^{-k_d T} = e^{-T/1.44T} \quad 1/2 \quad \text{-----(27)}$$

$$\frac{\text{fracción perdida}}{T} = 1 - e^{-k_d T} = 1 - e^{-T/1.44T} \quad 1/2 \quad \text{-----(28)}$$

La fracción quedada/ T y la fracción perdida / T, representan la fracción del fármaco total que permanece en el cuerpo (o alternativamente, de la concentración de fármaco en sangre, plasma o suero), o que se pierde, respectivamente, al final del intervalo de dosificación, T.

El cálculo de la fracción perdida y quedada nos da acceso a muchas relaciones útiles que permiten hacer estimados rápidos de regimenes de dosificación y niveles de fármaco en el estado estacionario.

#### 2.2.4 Métodos para la aplicación de regimenes de dosificación.

Existen varios métodos para la aplicación de regimenes de dosificación cuando se conocen las variables en estado estacionario de intervalo de dosificación,  $C_{min}$  y  $C_{max}$ . En el caso de pacientes con insuficiencia renal se deben considerar otros factores para seleccionar alguno de ellos (69)

Método A. Cuando se fija la dosis y  $C_{min}$ , las variables son T (intervalo de dosificación) y  $C_{max}$ .

Método B. Cuando se fija T y  $C_{min}$ , las variables son dosis y  $C_{max}$ .

Método C. Cuando se fija  $T = T_{1/2}$  y  $C_{min}$ , las variables son dosis y  $C_{max}$ .

Método D. Cuando se fijan  $C_{min}$  y  $C_{max}$ , las variables son dosis y T.

Método E. Se fija  $C_{ss}$  (promedio) y las variables son T y la dosis. Este método lo desarrolló Wagner y es independiente de la vida media de absorción y la elección del modelo

farmacocinético, sin embargo, es necesario que el fármaco se elimine desde el compartimento central (69). Este método es más difícil de aplicar que los otros porque considera fracción de dosis absorbida y el volumen de distribución, los cuales a veces son parámetros no disponibles en la literatura. Se ha utilizado en fármacos cuya vida media es pequeña y su ecuación es:

$$D = \frac{0.693 \cdot V \cdot C_{ss}}{1.44 \cdot F \cdot t_{1/2}} \quad (20)$$

F, fracción de dosis absorbida en una administración de dosis única;  
 D, dosis; V, volumen de distribución de fármaco en el cuerpo;  $C_{ss}$ ,  
 concentración promedio durante el intervalo de dosificación, T, una  
 vez alcanzados los niveles del estado estacionario.

## 2.3 Frazicuantel.

### 2.3.1 Propiedades fisicoquímicas.

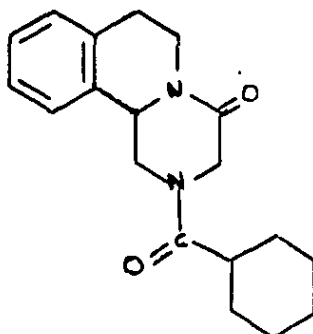
Nombre químico:

2- (ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7, 11b-hexahidro-4H-  
-pirazino (2, 1-el isoquinolein- 4-ona (7, 6)).

Sinónimos: Frazicuantel, Droncit, Piquitón, Embay  
8440, Biltricide, Casol, Cisticide (42).

Formula condensada: C<sub>19</sub> H<sub>24</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub>.

Formula desarrollada:



Composición porcentual:

Carbono 73.05%, Hidrógeno 7.74%, Oxígeno 10.24%,  
Nitrógeno 8.97%.

Peso molecular: 312.41

Solubilidad:

Escasamente soluble en agua. 0.043g/100ml a 25°C y  
PH de 7.4 (50) 9.7 g/100ml en etanol a 25°C y 56.7 g/100ml en  
cloroformo a la misma temperatura (61).

Descripción:

El Frazicuantel es un sólido cristalino, de color  
blanco o amarillento, olor débil característico, posee sabor amargo y

es inestable a la luz (61).

Punto de fusión: 136-139° C. (61).

Coefficiente de partición: En una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos (pH 7) y ciclohexano es de 14:86, y para la misma solución amortiguadora con n-hexano es de 38:62. Disuelto en ácido sulfúrico 5-10 N o ácido clorhídrico 8N, el prazicuantel puede ser extraído cuantitativamente con ciclohexano (54).

Estabilidad en solución:

En soluciones acuosas neutras o débilmente ácidas o alcalinas, la concentración de Prazicuantel disminuye en menos de un 2% durante 16 horas a temperatura ambiente. Sufre hidrólisis en un medio fuertemente alcalino. En plasma a temperatura ambiente el contenido disminuye en un 5% durante 16 horas. Cuando una solución en plasma u orina es almacenada a -60 grados durante cuatro semanas no se observan cambios (54).

### 2.3.2 Farmacodinamia

#### A) Actividad biológica

La actividad antihelmíntica del Prazicuantel fue descubierta en 1972. Pruebas intensivas hechas en los años subsiguientes confirmaron la eficacia del compuesto contra una amplia gama de platelmintos patógenos en el hombre y en el animal. Las dos clases principales de platelmintos importantes en este caso son los Trematodos (con cuerpo no segmentado y tubo digestivo, Fasciola) y Céstodos (con cuerpo segmentado y carente de tubo digestivo, Tenia). Dentro de la clase de los trematodos se ha dado mucha importancia a los esquistosomas, cuyas infecciones en humanos han ayudado a demostrar la forma de utilizar el Prazicuantel (23, 81). El



Praziquantel también ha sido eficaz en otras infecciones por tremátodos, por ejemplo Clonorchis sinensis, Fasciola hepática, Paragonimus westermani y otros, a dosis de 300 mg/kg, 500mg/kg y 25 mg/kg, tres veces al día, respectivamente (27).

La extensión de las investigaciones clínicas con Praziquantel (alrededor de 25 000 pacientes esquistosomíasis en África, Latinoamérica y Asia) originó que fuera bien aceptado por la Organización Mundial de la Salud (27). Se han reportado tasas de curación en esquistosomiasis y su respectivo esquema de dosificación por ejemplo con la dosis de 1X50 mg/kg, 100% en S. haematobium, con la dosis de 1X60 mg/kg, un 99.4% en S. japonicum y con la dosis de 3X20 mg/kg en S. mansoni un 97.1% (26, 27). Ensayos clínicos en Nigeria con S. haematobium confirmaron que no hay diferencias entre las dosis con los grupos de 30 y 40 mg/kg en dosis simple y de 2X20 mg/kg con tratamiento de un día. Por otro lado, Wagner y col. (1982), concluyeron que la dosis que actualmente daba mejores resultados para S. haematobium es de 40 mg/kg (27).

Se ha hecho evidente que los niños responden mejor al praziquantel que los adultos cuando la infección es de S. mansoni. Se ha sugerido que la administración parenteral es mejor, pero debido a la insolubilidad del praziquantel en agua, este tipo de administración no es posible, por lo cual las dosis orales deben aumentarse (27). En un ensayo doble ciego en niños con S. mansoni, los autores determinaron que en grupos de diferente edad entre 6 y 14 años tratados con diferentes dosis únicas de praziquantel de 50 y 70 mg/kg, la cura fue de un 59% en pacientes tratados con 50 mg/kg y de 74% con la dosis de 70 mg/kg (27). El praziquantel también se ha administrado a pacientes con complicaciones hepatolienales de S. mansoni.

encontrándose gran efectividad en dosis de 2025 mg/kg y de 1040 mg/kg. Según los estudios in vitro e in vivo con *S. mansoni*, el prazicuantel causa daño tegumental y es mejor a dosis orales múltiples que en tratamiento de un día (4, 52, 63, 83, 84).

En la República Popular China se han desarrollado investigaciones en *S. japonicum* a diferentes dosis, encontrándose que el efecto de este fármaco es superior a otros esquistosomicidas usados a la fecha (26, 30, 31, 32). Estudios en *Opisthochis viverrini* demostraron que a dosis de 100 y 300 mg/kg el Prazicuantel es también efectivo. (31, 32). En infecciones contra la cestodiasis se han estudiado a *Taenia saginata*, *T. solium*, *Hymenolepis nana* y *Diphyllobothrium latum*; se encontró que para la *T. saginata* y *T. solium* una dosis única de 10 mg/kg cura definitivamente (26, 30). Para la *H. nana* se requiere una dosis única de 25 mg/kg aun para niños, ya que son los más afectados comúnmente. (26, 30, 63). En el caso de *D. latum*, en Finlandia y Perú, se encontró que una dosis de 25 mg/kg es buena (9, 28). Chavarría y col. utilizaron este fármaco en el tratamiento de cisticercosis porcina, producida por *Cysticercus cellulosae* en dosis de 50 mg/kg por vía oral durante cinco días consecutivos obteniendo un 100% de efectividad (13). Rim y col. (1980), en Seul trataron con prazicuantel a pacientes con cisticercosis cutánea y observaron que los primeros cambios histopatológicos del parásito aparecían dos semanas después del tratamiento de 75 mg/kg/día durante 3-4 días (27). Baranski observó lo mismo utilizando un tratamiento de 30-60 mg/kg/día durante seis días. Lo anterior sirvió de modelo para el tratamiento de pacientes con cisticercosis en Sistema Nervioso Central.

De acuerdo a las investigaciones de Thomas y col. (1982) se puede establecer que el prazicuantel es capaz de penetrar la pared del quiste y destruir al cisticerco dentro de él; aunque en los estudios de cartación de Prazicuantel marcado con <sup>14</sup>C se observó que la pared del quiste es como una barrera para el fármaco. La concentración de prazicuantel fue de 4 a 10 veces mayor en la pared quística que en el tejido larvario contenido en el quiste. La microscopía electrónica muestra que el prazicuantel cause marcada destrucción del tegumento a lo largo de todo el pseudoestróbilo y el escolex en los estadios quísticos de la tenia. En tenias adultas ocurren las mismas alteraciones pero restringidas a la región del cuello. El principio activo antihelmíntico es el propio prazicuantel y no sus metabolitos (47).

En México, el prazicuantel se ha utilizado en muchos casos de neurocisticercosis, el grupo del Dr. Robles (56, 57) lo ha usado para casos de la forma meníngea, parenquimatosa e intraventricular teniendo resultados positivos en un 84% con dosis de 50 mg/kg durante 15 días con uso concomitante de dexametasona para disminuir la hipertensión endocraneana. Spina y Franco y col (71) obtuvieron también resultados muy buenos con un 61% de eficacia, las dosis utilizadas se encuentran en el cuadro I. 1.1.1.

Cuadro 2.3.2.1 Tratamientos utilizados por Spina y France (70).

Grupos y número de casos	Dosis, día/mes	Duración del tratamiento	Uso concomitante de benzmetazona
I 10 casos	20	246 días	--
II 10	30	246 días	--
III 10	30	246 días	6 mg/día
IV 10	50	142 días	12 mg/día

Ocurrencia de episodios transitorios de exacerbación en el líquido cefalorraquídeo /hipertensión	
I	513
II	716
III	914
IV	1014

B) Mecanismo de Acción.

Existen varias teorías que hasta la fecha todavía se siguen investigando. Fetterer y col. (20) indicaron que este fármaco en exposición de esquistosomas adultos produce una contracción tónica rápida de los músculos del parásito. El mecanismo exacto por el cual produce este efecto no es conocido. Probablemente se deba a su habilidad no específica de aumentar la permeabilidad del esquistosoma a cationes divalentes inorgánicos como el  $Mg^{+2}$  y  $Ca^{+2}$ . Thomas y Andrews. (74), usando un método de observación visual mostraron la parálisis espástica de la estrobila de *Hymenocysia diminuta* por el prazicuantel, concluyendo que era una acción rápida e irreversible. Algunos investigadores. (48, 49, 74, 75) han reportado una inhibición de la energía del metabolismo sobre glucosa y oxígeno especialmente.

Otros reportaron que existía una influencia en el movimiento de iones  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{+2}$  (12, 52). Niimura y col., describieron que el Praziquantel hace que el parásito sea más susceptible a enzimas proteolíticas y causa cambios morfológicos en el sistema reproductivo y en la mitocondria; estos cambios los atribuyeron al mecanismo de iones sodio, iones potasio y ATP-asa (48, 49). Terada y col., observaron la motilidad de varios parásitos (céstodos, nemátodos y tremátodos) en tejidos aislados, considerando la acción paralítica y/o espástica del praziquantel; concluyeron que tanto bioquímica como neurofarmacológicamente la acción del fármaco puede estar relacionada en las funciones de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y ATP-asa del parásito (73). Pax y col. trabajaron en *S. mansoni* y demostraron que el praziquantel disminuye el flujo de  $\text{K}^+$ , a la vez que estimula el flujo de  $\text{Na}^+$  y  $\text{Ca}^{+2}$ , con esto sugirieron que la parálisis espástica del parásito puede estar relacionada con la despolarización de las células y realizarse a través de la inhibición de  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  y ATP-asa (52). Coles también realizó estudios con *S. mansoni* y reforzó lo anterior indicando que el praziquantel abre poros en la membrana y permitía el flujo de  $\text{Ca}^{+2}$  (12). Kim y col. demostraron que el praziquantel a muy altas concentraciones es un inhibidor lento de la colinesterasa en *S. mansoni*, por lo cual este no es su mecanismo de acción.

Chubb y col. (15) investigaron en rata que el praziquantel causa contracción del músculo cardíaco, lo cual puede deberse, comparando esta acción con la que sufre el parásito, a una despolarización de las células, alterando los canales de  $\text{Ca}^{+2}$ , lo cual puede suceder al interactuar con los componentes lipídicos en la membrana celular asociados con esos canales. Debido a esta acción el compuesto puede afectar a otros sistemas donde los iones calcio son

importantes mediadores de la actividad.

C) Esquemas de dosificación más adecuados.

Se han experimentado varios esquemas de dosificación para el prazicuantel. Las respuestas con mayor tasa de curación en esquistosomas fueron con dosis orales de 1X50 mg/kg y 3X20 mg/kg para S. haematobium, de 3X20 mg/kg para S. mansoni, de 1X60 mg/kg y 2X35 mg/kg para S. japonicum y de 1X40 y 2X30 mg/kg para S. intercalatum de lo cual se puede concluir que a dosis únicas entre 40 y 60 mg/kg se obtiene buena eficacia pero también a dosis repetidas la efectividad es buena y probablemente mejor debido a la disminución de los efectos secundarios que presenta el prazicuantel (20). También se han investigado dosificaciones en Corea del Sur, Taiwan y Tailandia con diferentes tremátodos, encontrando que el esquema de dosificación más adecuado fue de 3X25 mg/kg con tratamiento oral de uno a dos días y el de 3X14 mg/kg con tratamiento de 5 días (26).

Para el tratamiento de tenia en su forma larval, los experimentos en animales marcaron el punto inicial para los ensayos clínicos en cestodiasis. En Egipto, Corea del Sur, Finlandia se efectuaron estudios en sujetos de todas las edades con dosis que variaban de 5 a 25 mg/kg administradas oralmente como tratamiento de dosis única. Se evaluaron 1459 pacientes con diferentes infecciones cestodiasicas y el resultado fue que 1362 pacientes fueron parasitológicamente curados. De estos estudios el prazicuantel se eligió para infecciones de Hymenolepis nana (26).

En Zambia y Brasil se hicieron estudios de doble ciego en pacientes con infecciones de S. haematobium y S. mansoni y obtuvieron resultados eficaces con dosis orales de 3X20 mg/kg y 1X50

mg/kg (16, 33).

Al probar la tolerancia y eficacia del prazicuantel se realizaron estudios doble ciego con diferentes niveles de dosis. Por ejemplo Davis y col. (17) utilizaron en pacientes sanos las dosis orales de 2x20 mg/kg, 1x20 mg/kg y 3x20 mg/kg. Las dosis se administraron en intervalos de 4 horas. La dosis mas adecuada fue la de 3x20 mg/kg. En Filipinas (60) y Brasil (35), se hicieron este tipo de estudios y encontraron que las dosis efectivas eran de 3x20 mg/kg y de 1x50 mg/kg. Leopold y col. estudiaron la tolerancia del prazicuantel en dosis orales de 1x20 mg/kg, 1x50 mg/kg, 3x10 mg/kg y 3x25 mg/kg en 36 voluntarios sanos. encontraron buena tolerancia en la dosis de 1x50 mg/kg pero en la dosis de 3x25 mg/kg se presentaron una gran cantidad de efectos adversos (37).

En México, Chavarria y Gonzalez demostraron la efectividad del prazicuantel en cisticercosis porcina en dosis subcutánea diaria de 50 mg/kg durante 15 dias, obteniendo un resultado de 100% de eficacia (14). Otros investigadores administraron dosis diarias similares, pero durante períodos mas cortos o mas largos, variando de 3 a 21 dias de tratamiento, incluyendo una segunda cura de 30 a 180 dias despues de la primera (5). Spina France y col., compararon cuatro diferentes esquemas de dosificación del prazicuantel. En los tres primeros grupos el tratamiento fue repetido con un mes de intervalo entre ambas curas. Los autores opinan que la evaluación de los resultados del tratamiento depende mucho de la duracion del seguimiento. En el Cuadro 1.3.1.2 se muestran los diferentes esquemas terapéuticos empleados (71).

Cuadro 2.3.2.2. Esquemas terapéuticos empleados por Spina-Franca y col. en cuatro grupos de pacientes con neurocisticercosis (71).

Grupos	No. de casos	Dosis diaria mg/kg	Duración tratamiento	Dexametasona
1	10	10	6 + 6	Solo a pacientes esteroides dependientes*
2	10	30	6 + 6	
3	10	30	6 + 6	6 mg/día
4	10	50	21	12 mg/día

\* Pacientes que recibían corticosteroides antes del tratamiento con Prazicuantel.

Robles (56), en México, trató a 100 pacientes con neurocisticercosis administrándoles 50 mg/kg diarios de Prazicuantel divididos en 3 dosis similares durante quince días, recibiendo 50 de ellos tratamiento adicional con dexametasona. La muerte del parásito en el sistema nervioso central con el tratamiento de Prazicuantel puede relacionarse con reacciones inflamatorias del tejido cerebral circundante con serias consecuencias, se produce edema vasogénico perifocal e hipertensión endocraneana. Estos efectos se ven disminuidos con aplicación de corticosteroides (65). De este estudio en 37 pacientes se obtuvieron resultados excelentes, en 44 fueron únicamente buenos, en 3 malos y 7 sin cambios, esto equivale a un 90% de resultados adecuados.

En Chile, Brinci y col. (20) trataron a nueve pacientes con 25 mg/kg de Prazicuantel al día, divididos en tres dosis durante seis días. De estos 9 pacientes, 7 tuvieron resultados satisfactorios, aproximadamente el 77%.



Botero y Castano en Colombia, (16) dieron tratamiento a 21 pacientes suministrándoles 30 mg/kg divididos en tres dosis, durante seis días, repitiendo dicho esquema después de uno o dos meses. Simultáneamente los pacientes recibieron prednisona, a la dosis de 10 mg tres veces al día, comenzando su administración un día antes de empezar el tratamiento con prazicuantel y continuando hasta tres días después de su término. Los resultados fueron aproximadamente un 81% adecuados.

Por su parte Rim y col. en Corea (25), administraron 75 mg/kg/día a ocho pacientes divididos en tres porciones, durante 3 - 4 días. Los pacientes fueron controlados tres, seis y doce meses, después de la administración del prazicuantel. Cuatro pacientes que continuaron presentando crisis convulsivas recibieron una segunda cura con igual dosis del fármaco durante cuatro días. Los resultados fueron 100 % satisfactorios. En el cuadro 2.3.2.3. se resumen esquemas terapéuticos utilizados por distintos investigadores, y en el cuadro 2.3.2.4. se presentan los resultados obtenidos de estos esquemas terapéuticos, y se observa que la dosis de 50 mg/kg tuvo los mejores resultados, aunque con las otras se observan resultados satisfactorios pero con menor número de pacientes, lo cual deja dudas en el tratamiento.

Por otra parte, es muy importante mencionar que la neurocisticercosis se puede desarrollar en varias regiones del sistema nervioso como en la región parenquimatosa, subaracnoidea, valles silvianos o la región ventricular en un número variable de combinaciones; lo que origina que no se puede evaluar una respuesta adecuada debido a que no es igual la concentración de fármaco en sangre si la neurocisticercosis está en la región ventricular o en la

región subaracnoidea. Se tienen reportes (65) sobre los resultados de efectividad terapéutica en la neurocisticercosis parenquimatosa que son alrededor de 91% y en la meníngea alrededor de 47%.

Cuadro 2.3.2.3 Esquemas terapéuticos usados por diversos investigadores en 182 enfermos de neurocisticercosis tratados con prazicuantel (25).

Investigadores.	No. de casos.	Dosis diaria. mg/Kg	No. días tratamiento	Corticoides No. con corticoides /No. total pacientes.
Rim y col. (1980)	8	75 (25*3)	4+4	8/8
Robles (1981)	100	50 (16.6*3)	15	50/100
Spina-Franca y col.	10	20 (6.6*3)	6+6	5/10
" " (1981)	10	30 (10*3)	6+6	3/10
" "	10	30 (10*3)	6+6	1/10
" "	10	30 (16.6*3)	21	1/10
Botero y Castano (1981)	21	30 (10*3)	6+6	21/21
Brinck y col. (1980)	5	25 (8.3*3)	6	4/9
Gomez y col. (1981)	14	10 (3.3*3)	6	4/14

Cuadro 2.3.2.4 Resultados clínicos obtenidos en 192 pacientes con neurocisticercosis tratados con prazicuantel (25).

Investigadores	Exce- lentes	Buenos	Satisfac- torios	Sin cambios	Malos	No evaluados
Rim y col.	--	2	6	--	--	--
Robles	37	44	9	7	3	--
Spina-Franca y col.	--	--	5	1	1	3
" "	--	--	4	1	--	5
" "	--	--	4	1	1	4
" "	--	--	2	1	--	7
Botero y Castano	--	7	10	2	1	1
Brinck y col.	--	5	2	2	--	--
Gomez y col.	--	3	10	1	--	--

### 2.3.3 Farmacocinética del Prazicuantel.

#### 2.3.3.1 Absorción.

Se realizó un estudio utilizando prazicuantel marcado con <sup>14</sup>C, el cual se encontró que despues de su administración oral es cuantitativa y rápidamente absorbido en el tracto gastrointestinal, en donde la máxima radiactividad sérica se alcanza en un lapso de 30 minutos a una hora en todas las especies animales probadas (66). Xiao Shuhua y col. (83) demostraron que cuando se inyecta el prazicuantel a conejos se absorbe mejor en el duodeno e ileon, medianamente en el recto y menor absorción en el colon y estómago. En conejos, despues de una administración oral y una subcutánea con dosis de 100 mg/kg y 20 mg/kg respectivamente, los niveles plasmáticos son semejantes. Leopold y col. (37) realizaron un estudio en voluntarios

sanos, a los cuales se les administra una dosis de 1X46 mg/kg y una de 1X14 mg/kg por vía oral, encontrando que la absorción es rápida aún cuando el fármaco se administró con alimentos, observándose que los tiempos para alcanzar la concentración plasmática máxima varían de 1 a 3 horas.

### 2.3.3.2. Distribución.

Después de una administración oral solo una pequeña porción, aproximadamente un 1% del fármaco inalterado, llega a la circulación sanguínea, ya que las concentraciones séricas de radiactividad total son aproximadamente cien veces más elevadas que la concentración sérica de praziquantel inalterado. En contraste con esto, cantidades sustanciales de praziquantel se encuentran presentes en el suero después de una inyección intravenosa (66.4). Estas diferencias se deben a que se metaboliza intensamente en el hígado, siendo este mayor en ratas y monos rhesus y menos notable en perros beagle. La comparación de valores de radiactividad total (RAD) en plasma, riñón, hígado y cerebro demostró que solo pequeñas cantidades llegan al cerebro; solamente el 0.4% en comparación con el plasma en una administración de 10 mg/kg, a los treinta minutos (70), en el cuadro 2.3.3.2, se pueden observar estas diferencias.

Cuadro 2.3.3.2 Distribución de praziquantel radiomarcado en ratas wistar después de la administración oral de 10 mg/kg (70).

	ABSORCIÓN		VALORES RAD	
	30 min.	2 hrs.	3 hrs.	24 hrs.
Plasma	0.29	0.24	0.10	0.04
Hígado	2.11	1.16	0.45	0.19
Riñón	0.93	0.71	0.29	0.14
Cerebro	0.04	0.03	0.01	0.008

Resultados similares fueron obtenidos por Andrews (1976) quien investigó la penetración del prazicuantel a través de la barrera nematoencefalica en ratas. La concentración en el líquido cefalorraquídeo fue de una quinta a una séptima parte de la cantidad total de prazicuantel administrada (27). Xiao Shuhua y col. (33, 84) también reportaron la rápida distribución que tiene el prazicuantel en los órganos a dosis orales de 100 mg/Kg en conejos.

Por otra parte Futter (53) encontró que la concentración de prazicuantel en leche materna en humanos, alcanza cerca de un cuarto de la concentración en plasma con dosis orales únicas de 50 mg/Kg y también que la leche no representa un compartimento profundo, ya que se equilibra con el plasma, este equilibrio se efectúa por difusión pasiva.

#### 2.3.3.3. Metabolismo.

El prazicuantel es rápidamente metabolizado en el hombre y en grado similar también en los animales (6). Este fármaco presenta un pronunciado e importante metabolismo hepático de primer paso, por lo cual la concentración sérica del fármaco inalterado muestra grandes variaciones interindividuales. La vida media de eliminación de prazicuantel sérico inalterado, se encontró aproximadamente de 1.0 a 1.5 horas (37).

Fatzschke y col. (51) administraron dos dosis orales (14 mg/kg y 46 mg/kg) y midieron las concentraciones de fármaco inalterado mas sus metabolitos radiactivos y encontraron en sus investigaciones una diferencia de concentración sérica de casi cien veces entre los dos experimentos. La mayoría de los metabolitos de

prazicuantel detectados en el hombre fueron productos de hidroxilación conteniendo uno o mas grupos hidroxilo, (3), aunque tambien se han encontrado metabolitos conjugados con acido glucurónico y/o sulfúrico, (18). Hasta la fecha se ha encontrado como metabolito principal, en el suero humano y de animales, un producto de hidroxilación simple cuya estructura se identificó por espectrometría de masas, el

2-(4-hidroxiciclohexano carbonil)-4-oxo-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-piracino(2.1-a)-isoquinoleína.

#### 2.3.3.4. Eliminación.

El prazicuantel es excretado en una diversidad de metabolitos, especialmente por vía renal, en ratas, perro, mono y humanos. En un lapso de solo 24 horas después de su administración, las porciones principales del compuesto administrado fueron recuperadas en los productos de excreción, principalmente de orina, (70). En el hombre la eliminación renal en cuatro dias fue de mas de 80% y de esta cantidad mas del 90% fue excretado en las primeras 24 horas (51). Según un análisis de radiactividad total, la vida media de eliminación biológica, hasta antes de 12 horas, fue de 4 horas y de 12 a 24 horas fue de cerca de 7 horas (51). Difícilmente se encontró fármaco inalterado en los productos de excreción renal (18).

#### 2.3.3.5. Toxicidad aguda.

La toxicidad aguda del prazicuantel, determinada en ratas, conejos y perros beagle después de administración oral y en ratones y ratas después de administración parenteral, es muy baja, como se puede observar en el cuadro 2.3.3.5 (20).

Cuadro 2.3.3.5 Toxicidad de prazicuantel despues de administración única. (toxicidad aguda) (15).

Vía de administración	Especies	DL 50 en mg/kg despues de 1 dia	14 dias
Oral	Ratón	2454	2454
	Rata	2976	2840
	Conejo	1100	1050
	Ferreo	200	200
Subcutáneo	Ratón	7268	7172
	Rata	16000	16000
Intramuscular	Ratón	2000	2000
	Rata	1000	1000
Intraperitoneal	Rata	796	796

La toxicidad aguda en perros no pudo ser evaluada debido al efecto emético de las altas dosis del compuesto en esta especie.

2.3.3.6 Toxicidad crónica.

En estudios a largo plazo de prazicuantel en ratas, cricetos sirios y perros, se investigó la conducta, el peso corporal, la ingestión de alimentos, la función de órganos sensoriales, parámetros hematológicos y químicoclínicos y estudios macroscópicos e histopatológicos. Despues de la administración oral repetida durante cuatro semanas, las ratas toleraron niveles de dosificación diaria de 30, 100, 300 y 1000 mg/kg de prazicuantel, sin lesiones relacionadas con el fármaco. En perros beagle, dosis orales diarias de 20, 60 y 180 mg/kg no causaron daño organico alguno

después de administración repetida hasta por tres meses bajo las condiciones experimentales dadas (20, 41). El mismo procedimiento se aplicó a un estudio de dos años en ratas y a otro en cricetos sirios durante 80 semanas; en ambos experimentos se trató a los animales con dosis orales de 100 y 250 mg/kg de prazicuantel una vez por semana. En todos estos estudios no se encontraron lesiones relacionadas al fármaco, lo cual mostró que el prazicuantel fue bien tolerado en estudios a largo plazo en las dos especies probadas (20, 39).

En el tratamiento de neurocisticercosis este fármaco fue administrado en dosis diarias que variaban de 20 a 75 mg/kg durante periodos de tres a veintidós días; en su mayor parte los pacientes fueron tratados durante catorce días con dosis diaria de 50 mg/kg. Estas dosis administradas eran de 2.5 a 9 veces más bajas que las dosis toleradas por ratas en estudios crónicos (20).

La seguridad del prazicuantel se vuelve aún más evidente cuando las dosis máximas toleradas en experimentos a largo plazo en diversas especies animales, se compararon con la dosis más elevada de prazicuantel jamás suministrada al hombre, esto es, 1050 mg/kg en el tratamiento de neurocisticercosis, el cuadro 2.3.3.6 (20) resume las dosis administradas en los estudios de toxicidad.



Cuadro 2.3.3.6 Seguridad de prazicuantel (20).

Especies	Dosis máxima (mg/Kg)	Dosis total (mg/kg).
Rata	100 diariamente durante un mes.	20 000
	250 una vez a la semana durante 24 meses.	26 000
Criceto sirio	250 una vez a la semana durante 18 meses.	20 000
Ferreo	180 diariamente durante 3 meses.	16 380
Humano	50 diariamente durante 15 días	750

#### 2.3.3.7. Toxicología en la reproducción.

El prazicuantel no tuvo efectos embriotoxicos ni teratogénicos en ratas y conejos, aún cuando se observaron en algunos de los animales gestantes efectos tóxicos tales como salivación aumentada y diarrea. En dosis diarias de 30, 100 y 300 mg/kg éste fármaco no tuvo efecto alguno en la fertilidad del macho o la hembra; ni en el cigoto, su transportación, implantación y desarrollo; ni en el parto, el recién nacido, la lactación, el destete y el desarrollo postnatal del producto; ni en la capacidad reproductora de la generación F<sup>1</sup> y el desarrollo de la generación F<sup>2</sup> en ratas (20).

#### 2.3.3.8. Mutagenicidad.

Este fármaco fue intensamente estudiado en diferentes cepas bacterianas y no se pudo detectar toxicidad genética en ninguna de las pruebas de corto plazo, usando diferentes indicadores

genéticos y distintos puntos terminales biológicos y sistemas de activación metabólica in vivo e in vitro (2, 41, 50). Recientemente un grupo chino encontró resultados negativos con praziquantel en una prueba sobre mutagenicidad a corto plazo en linfocitos humanos in vitro, usándose diferentes indicadores genéticos y distintos puntos terminales biológicos con y sin sistemas de activación metabólica (células alimentadoras) (84). También fue probado en ensayos de mamíferos in vivo y no hubo indicación alguna de potencial mutagénico del praziquantel (50, 85). Algunos estudios reportan que el praziquantel puede actuar como un comutágeno en células de embriones de ratón (3).

#### 2.3.3.9. Carcinogenicidad.

Se hicieron pruebas combinadas de carcinogenicidad y toxicidad crónica en un estudio realizado durante dos años y medio en ratas y en un estudio de 80 semanas en cricetos sirios: los animales fueron tratados con 100 y 250 mg/Kg de praziquantel una vez a la semana. Los cricetos fueron tratados durante 80 semanas y posteriormente sacrificados, en tanto que las ratas fueron tratadas 104 semanas y observadas hasta la semana 130. Los estudios demostraron baja toxicidad y el fármaco no ejerció acción carcinogénica alguna (20).

### 2.4 Métodos de valoración en fluidos biológicos.

#### 2.4.1. Método radiactivo (51).

Este método se basa en utilizar praziquantel marcado con <sup>14</sup>C en el carbono 4 de la molécula. La radiactividad que se determina es del praziquantel total (metabolitos y praziquantel

inalterado). La marca se usa en una posición estable metabólicamente en la molécula de praziquantel; este método se utiliza en muestras de suero y orina. Para determinar la radiactividad de la muestra se disuelve una cantidad pesada en dimetilsulfóxido y la solución se cuantea en un contador de centelleo. Se preparan tres soluciones para cada calibración y se cuantean tres veces cada una.

#### 2.4.2. Método de cromatografía de gases (19).

Este método es el más específico para un fármaco inalterado ya que nos permite una separación completa de los metabolitos. La extracción de praziquantel en plasma se efectúa a partir de 2 ml de éste, con adición de 50  $\mu$ mol de estándar interno (cicloheptil homólogo del praziquantel) y alcalinización a pH de 12 con NaOH 0.1 N. Posteriormente, se adiciona una mezcla de 3 ml de acetato de etilo-éter isopropílico (30/70). Se agita suavemente y se separan las fases; la fase orgánica se lava con una solución amortiguadora de pH=6. El extracto se seca y se evapora a sequedad. El residuo se reconstituye con 20  $\mu$ mol de disulfuro de carbono y se analiza en cromatografía de gas-liquido. La separación se realiza sobre una fase de silicona OV-3 y para la detección y cuantificación se utiliza un detector de ionización de flama, el límite de detección es de aproximadamente 0.01 mcg/ml.

#### 2.4.3. Método fluorométrico (55).

El fundamento se muestra en el esquema 3.4.3.1. El praziquantel (I) se extrae con disolventes orgánicos del plasma sanguíneo o la orina, se utiliza alrededor de un volumen de 5 ml, y se somete a diversos lavados con solución de NaOH 0.1N y una mezcla de benceno-hexano (1:4). Después se traslada a una solución de KOH 0.1N y

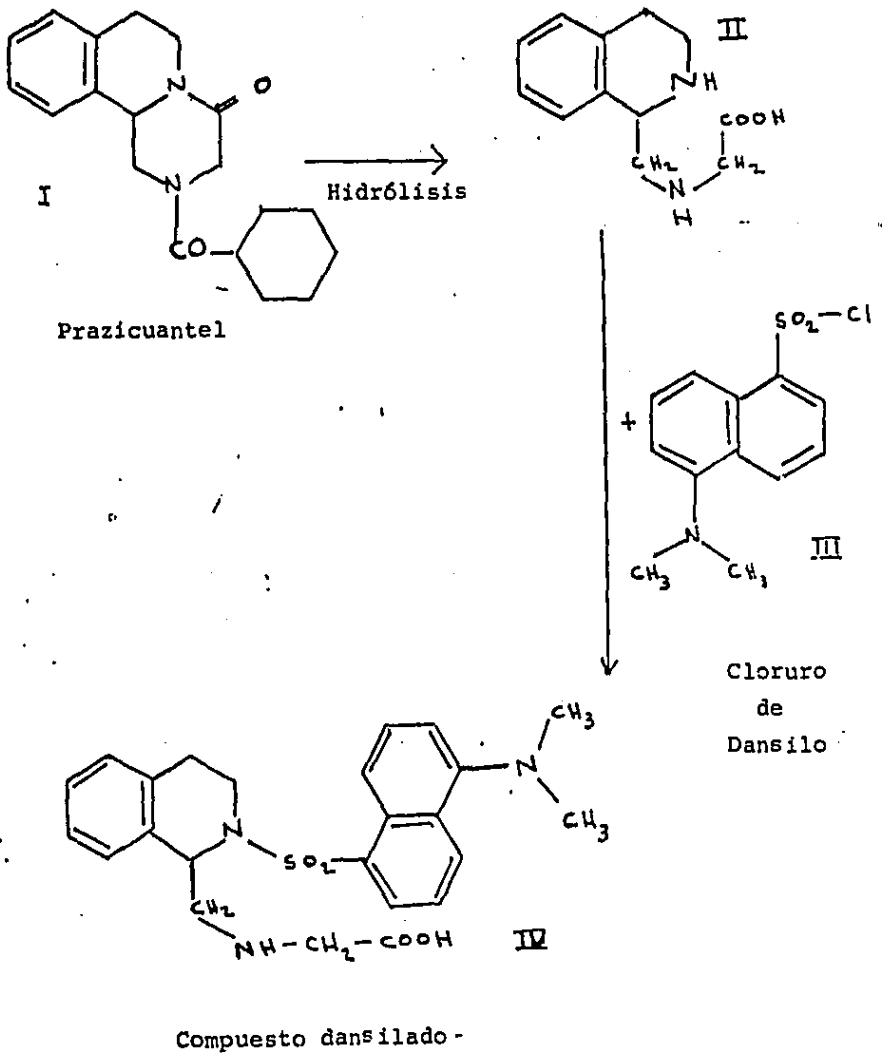


Figura 3431. Fundamento del método fluorométrico.

se hidroliza produciendo el compuesto (II). Se somete el hidrolizado a mas lavados con ciclohexano, en el caso del plasma, y se ajusta a un pH debilmente alcalino. Se hace reaccionar con el sulfocloruro de 5-dimetil aminonaftaleno (Cloruro de dansilo, III). Con el derivado hidrolizado II, a temperatura ambiente, el producto de reaccion supuesto es el compuesto IV. Se destruye el exceso de reactivo con una solucion de KOH 1.0 N y se separa el prazicuantel de la mezcla. La cuantificación se basa en una comparacion de los valores obtenidos para el prazicuantel y la dansilamida (IV). El fármaco se cuantifica a una longitud de onda de 346 nm para excitación y 460 nm para emisión. La calidad de todo el analisis depende en gran medida de la pureza del material de vidrio y de los reactivos. La concentración mínima cuantificable en plasma por este método es de 25 ng/ml.

2.4.4. Método de cromatografía de líquidos de alta resolución (64).

En este caso el prazicuantel y el estandar se extraen de la misma manera que el método de cromatografía de gases y se analizan las muestras por cromatografía de líquidos, reconstituyendolas con acetonitrilo-agua (50/50). Este método fue el utilizado en este estudio y se menciona en el inciso 3.3.

### Capítulo III

#### PARTE EXPERIMENTAL

##### 3.1 Materia y equipo.

Balanza analítica Metier, modelo R54 AF.

Agitador mecánico Lab-line Instruments/Dubnoff

incushaker modelo 3575.

Agitador Vortex Sybron Thermolyne, modelo M-16715.

Centrífuga Damon/IEC - Division, modelo HM - 511.

Cromatografo de Líquidos Perkin Elmer, serie 2.

Detector de longitud de onda variable. Perkin Elmer.

LC - 75..

Integrador Perkin Elmer, sigma 15.

##### 3.2. Reactivos.

Prazicuantel químicamente puro obtenido de laboratorios Merck.

Cicloneptil homólogo de prazicuantel (estandar interno), donado amablemente por los laboratorios Merck.

Lentejas de hidróxido de sodio, reactivo analítico, Técnica Química S.A.

Fosfato de potasio monobásico, reactivo analítico, Química JVC.

Fosfato de potasio dibásico, reactivo analítico, Química JVC.

Sulfato de sodio anhidro, reactivo analítico, Química JVC.

Acetona, grado reactivo, J.T. Baker.

Acetonitrilo HPLC, Merck.

líquidos, Agua deionizada y filtrada para cromatografía de

##### 3.3. Soluciones.

Hidróxido de sodio 0.2 N.

Mezcla de acetato de etilo - éter isopropílico (3:7,V/V).

Solución amortiguadora de fosfatos de pH=6.

Soluciones de Prazicuantel en plasma concentraciones de 0.125, 0.25, 0.50, 1.0 y 2.0 mcg/ml.

Solución de estándar interno, concentración de 20 mcg/ml disuelto en agua-acetonitrilo (1:1, V/V).

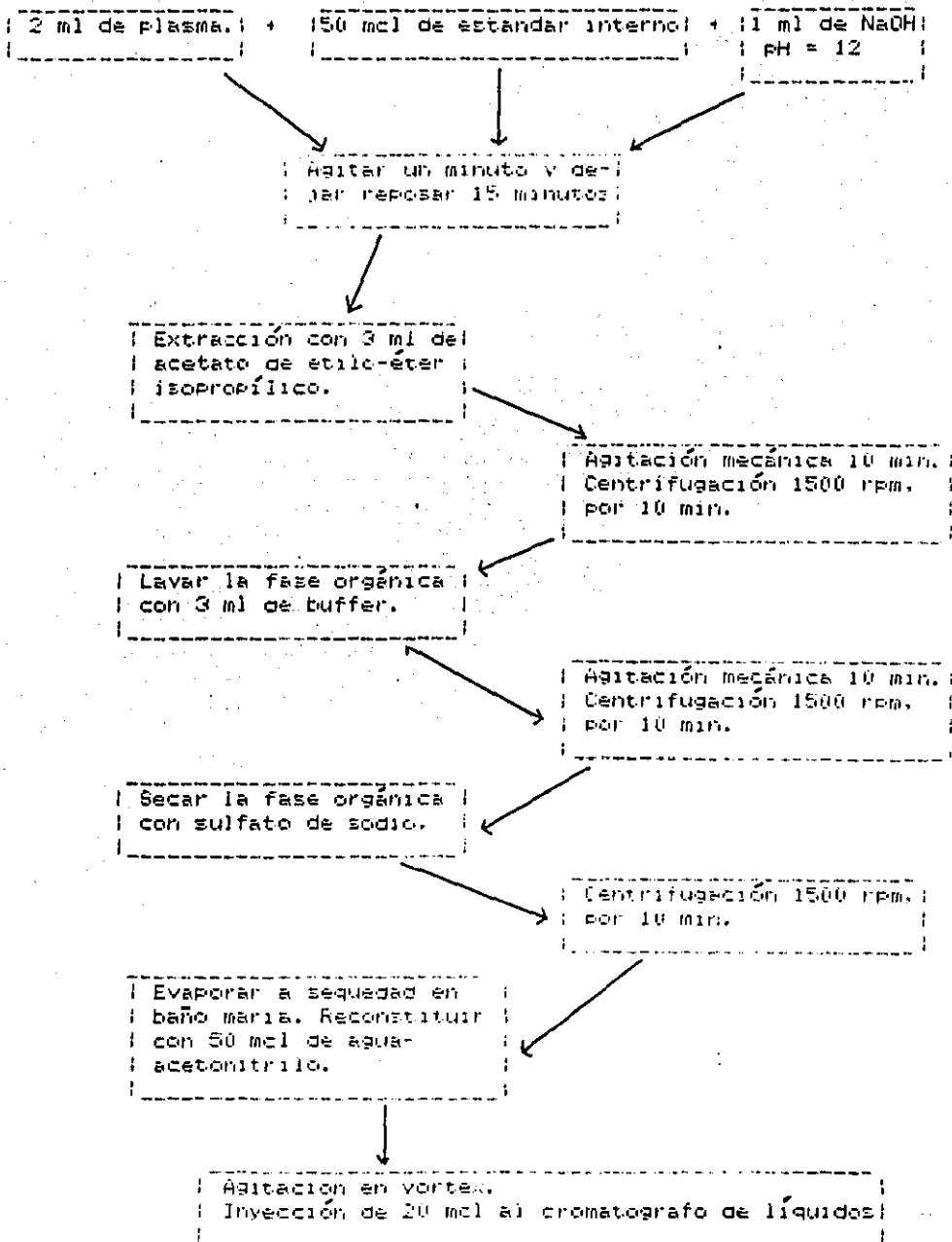
#### 3.4. Preparación de las diluciones.

Se pesaron 10 mg de prazicuantel en un matraz volumétrico de 10 ml, aforándose con acetona (concentración de 1 mg/ml). Un volumen de 200  $\mu$ l se colocó en un matraz de 10 ml y se aforó con plasma (concentración de 20 mcg/ml). Se tomó 1 ml de la solución anterior y se aforó a un volumen de 10 ml con plasma (concentración final 2 mcg/ml). Una alícuota de cinco ml de la solución anterior (2 mcg/ml) se aforó con plasma hasta obtener 10 ml y se obtuvo una concentración de 1.0 mcg/ml. Las soluciones de 0.5, 0.25 y 0.125 mcg/ml se prepararon una a partir de la otra, siguiendo el procedimiento indicado.

Para el estándar interno, se pesaron 10 mg de éste en un matraz volumétrico de 10 ml, aforándose posteriormente con una mezcla de acetonitrilo:agua. Una alícuota de 1 ml de esta solución, se llevó con el mismo disolvente a un volumen de 10 ml. De la solución anterior se tomaron 2 ml, aforándose a un volumen de 10 ml para obtener una concentración de 20 mcg/ml.

#### 3.5 Método de extracción.

Se efectuó la extracción de prazicuantel en plasma de acuerdo al esquema 3.5, que es una técnica modificada de la de cromatografía de gases (10).



Esquema 3.5. Técnica empleada para la extracción de praziquantel en plasma (concentración de las muestras 2, 1, 0,5, 0,25 y 0,125 mcg/ml).



### 3.6. Condiciones cromatográficas.

Columna: longitud 30 cm, diametro externo 5 mm.

Fase estacionaria: Lichrosorb RP - 18 (octadécil silano), tamaño de partículas 10 micras.

Fase móvil: mezcla de agua-acetonitrilo (1:1, v/v).

Flujo: 1.5 ml/min.

Longitud de onda: 217nm.

Velocidad de la carta 10 mm/min.

### 3.7. Validación del método analítico.

Se utilizó el método analítico por HPLC validado en un trabajo de tesis (10), cuyos resultados fueron:

Linealidad presento una  $r = 0.9995$ , con un coeficiente de variación estándar más alto de 6.538%.

Concentración mínima detectable 0.125 mcg/ml

Rendimiento de extracción 83.646%

Para aplicar el método en pacientes se consideró adecuado inyectar las muestras problema junto con una curva estándar de praziquantel en concentraciones de 0.125 a 1.0 mcg/ml.

### 3.8. Estudio farmacocinético.

#### 3.8.1. Estudio I.

Se realizó un estudio preliminar en el Departamento de Neurología del Hospital General de la SSA, en la Ciudad de México. El objetivo fue el determinar las concentraciones máximas de praziquantel en plasma después de una dosificación oral de 50 mg/Kg tres veces al día, durante 15 días, en pacientes. Antes del inicio del estudio se solicitó el consentimiento de los pacientes enfermos de cisticercosis y autorización de los médicos responsables de su

atención. Participaron cuatro pacientes del sexo femenino, en dos de los cuales se suspendió el estudio por presentar problemas en la toma de muestras sanguíneas. Los datos de los pacientes en estudio se observan en el cuadro 3.8.1.0 y cuadro 3.8.1.1. Las tabletas que se administraron fueron tabletas de Cisticida de 500 mg. Laboratorios Merck.

Los pacientes siguieron el tratamiento indicado por los médicos. El praziquantel se administró a la hora indicada por ellos así como también otros fármacos que disminuían reacciones secundarias.

Cuadro 3.8.1.0 Valores individuales de las variables biológicas de los pacientes con cisticercosis que participaron en el estudio I de praziquantel, con dosis orales de 50 mg/kg.

Paciente	Día de tratamiento	Sexo	Edad (años)	Peso corporal (kg)	Horario de Praziquantel
E.C.S. (1)	14	F	43	60	8:00 AM (2 tabletas) 14:00 PM (2 tabletas)
V.L.R. (2)	7	F	64	68	8:00 AM (3 tabletas) 14:00 PM (3 tabletas)
C.M.H. (3)	4	F	39		9:00 AM (2 tabletas) 20:00 PM (2 tabletas)
A.L.O. (4)	14	F	30	54	9:00 AM (2 tabletas) 12:00 AM (2 tabletas) 16:00 PM (2 tabletas)

Cuadro 3.8.1.1 Administración de otros medicamentos a los pacientes con cisticercosis en el estudio I.

Paciente	Tipo de neurocisticercosis	Otros medicamentos.
E.C.S. (1)	cerebral	Prednisona, Acetasolamida, Acido mefenámico.
V.L.R. (2)	diseminada	Difenilhidantoína, Prednisona, Metildopa (Aldomet), Clonacepam (Rivotril).
C.M.H. (3)	postoperada de derivación ventrículo.	Dipirona.
A.D.O. (4)	parenquimatosa	Carbamacepina, Difenilhidantoína, Prednisona.

### 3.8.2. Estudio II.

En este estudio se tomaron un número mayor de muestras sanguíneas con el objetivo de obtener un mejor perfil del régimen de dosificación administrado en el hospital. Los pacientes siguieron el tratamiento indicado por los médicos, y se administró praziquantel y otros medicamentos a la hora indicada por ellos. Los datos de los pacientes de este estudio se muestran en el cuadro 3.8.2.0. y el cuadro 3.8.2.1. La dosis administrada fue de 50mg/kg/día durante 15 días.

Cuadro 3.8.2.0 Valores individuales de las variables biológicas de los pacientes con cisticercosis que participaron en el estudio II.

Paciente	Día de tratamiento	Sexo	Edad (años)	Peso corporal (kg)	Horario de Prácticamente
E.Y.F. (5)	10.	F	38	60.3	9:00 AM (2 tabletas) 15:00 PM (2 tabletas)
T.L.S. (6)	50.	F	29	60	Una tableta (250 mg) cada 4 horas (4, 8, 12, 16, 20 y 24).
J.S.G. (7)	60.	M	32	72	2 tabletas cada 8 horas (8, 16 y 24)
C.R.C. (8)	110.	F	45	60	9:00 AM (2 tabletas) 18:00 PM (1 tableta) 24:00 PM (2 tabletas)

Cuadro 3.8.2.1 Administración de otros medicamentos a los pacientes con cisticercosis en el estudio II.

Paciente	Tipo de neurocisticercosis	Otros medicamentos
E.Y.F. (5)	aracnoideas	Prednisona, Tietilperazina (Torecan) y Tiamina
T.L.S. (6)	parenquimatosas	Prednisona, Tietilperazina, Analgésico, Gel Hidróxido de aluminio.
J.S.G. (7)	probable secuencia	-----
C.R.C. (8)	derivación ventriculo-atrial	Fenilhidantoína y gel de hidróxido de aluminio.

### 3.8.3. Estudio III

El estudio se realizó en tres pacientes enfermos de cisticercosis, los datos correspondientes se muestran en el cuadro 3.8.3.0. y 3.8.3.1. A estos pacientes se les diseñó un régimen de dosificación adecuado a su peso corporal y utilizando como parámetros farmacocinéticos el volumen de distribución de 937.51 l y una fracción de dosis absorbida,  $F = 0.5$ . Estos datos fueron tomados de la literatura (37). También se consideró una concentración promedio en el estado estacionario de 1.411 mcg/ml y una constante de eliminación de  $0.3352 \text{ h}^{-1}$ , estas últimas se obtuvieron de uno de los pacientes al que se le aplicó tratamiento de praziquantel en el estudio II y en el que se obtuvo buena respuesta terapéutica. Se consideraron esos parámetros por no encontrar información en la literatura. La ecuación que se utilizó fue la siguiente:

$$\bar{C}_{ss} = \frac{F \cdot D}{V_d \cdot k_e \cdot T} \quad (30)$$

$\bar{C}_{ss}$  = Concentración promedio en el estado estacionario

D = Dosis administrada.

T = Intervalo de dosificación.

$k_e$  = constante de eliminación.

$V_d$  = Volumen de distribución.

Cuadro 3.8.3.0. Valores individuales de las variables biológicas de los pacientes con cisticercosis que participaron en el estudio III de prazicuantel. Dosis 50 mg/kg.

Paciente	Día tratamiento	Sexo	Edad (años)	Peso corporal (Kg)	Horario
M.R.S. (9)	1o.	F	29	54.5	1 tableta cada 5 horas
E.L.G. (10)	1o.	F	33	82	Dosis carga: 3 tabletas Dosis mantenimiento: 2 tabletas/ 7 horas.
L.I.M. (11)	1o.	F	59	72.2	Dosis carga: 2 tabletas Dosis mantenimiento: 1 tableta/ 4 horas.

Cuadro 3.8.3.1 Administración de otros medicamentos a los pacientes con cisticercosis en el estudio III Dosis 50 mg/kg

Paciente	Otros medicamentos.
M.R.S. (9)	Tegretol (Carbamacepina)
E.L.G. (10)	Después de 30 horas. Analgésico y Prednisona.
L.I.M. (11)	Analgésico, Furosemide y Prednisona.

### 3.9 Protocolo.

#### 3.9.1. Estudio I.

Se seleccionaron pacientes enfermos de cisticercosis cerebral, sin manifestaciones clínicas de patología renal o hepática, de sexo femenino. Seleccionados los pacientes durante el estudio, se tomaron sus signos vitales (pulso, tensión arterial, temperatura).

El medicamento se administró según lo realizaba el hospital, esta administración era variable con respecto al intervalo de dosificación y se administraba una dosis de 50 mg/kg de peso, en tabletas de 600 mg. El prazicuantel se acompañaba con la administración de otros medicamentos como se mencionó anteriormente (cuadros 3.8.1.0., 3.8.2.1., y 3.8.3.1.). La dieta que se recomendó fue ligera y balanceada. Previamente a la toma del medicamento se canalizó la vena cefálica media con el fin de mantener una vía permeable para asegurar el manejo en caso de alguna complicación, así como para la obtención de muestras sanguíneas. Se colectaron muestras sanguíneas de 5 ml durante un día, 30 minutos antes de la administración de prazicuantel y 30 minutos después. El plasma se obtuvo por centrifugación, el cual se congeló hasta su análisis. El Prazicuantel en el plasma fue cuantificado por el método de cromatografía de líquidos.

#### 3.9.2. Estudio II.

Se siguió el mismo procedimiento que el anterior a excepción de que se colectaron muestras sanguíneas de 5 ml durante 3 días seguidos, 30 minutos antes de la administración de la dosis y posterior a esta, a los 30, 45, 60, 90 y 120 minutos durante el primer

día; y 30 minutos antes de la administración de praziquantel y 30 minutos después, durante el 2o. y 3er. día.

### 3.9.3. Estudio III.

El medicamento se administró con las mismas condiciones que el estudio I, pero en este caso se diseñó un régimen de dosificación considerando la misma dosis y la concentración plasmática promedio en el estado estacionario (método E. ref. 69).

Para aplicar los regímenes de dosificación individuales para cada voluntario en el estudio III, se procedió a calcular la concentración plasmática promedio en estado estacionario y variar intervalo de dosificación ( $T$ ) y dosis.

### 3.9.4. Análisis de los datos.

Una vez analizadas las muestras se elaboraron gráficas de concentración plasmática contra tiempo, a partir de las cuales se obtuvieron los siguientes datos:

Estudio I: Concentraciones plasmáticas en el estado estacionario, por la observación directa de los datos.

Estudio II:  $C_{max}$  y  $T_{max}$ , constante de velocidad de eliminación ( $k$ ), por el método entre dos puntos en el estado estacionario y por el método de trapezoides (21), constante de absorción ( $k_a$ ), por el método propuesto por Wagner con datos de absorción (79); y tiempo de vida media utilizando procedimientos habituales (21).

Estudio III: Por los métodos mencionados anteriormente, se determinaron  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $k$ ,  $k_a$  y  $T_{1/2}$ .

1/2



## CAPITULO IV

### RESULTADOS

#### 4.1 Estudio farmacocinético.

Los valores individuales de concentración plasmática de praziquantel a diferentes tiempos después de la administración oral de una dosis de 50 mg/kg/día, así como las gráficas que los ilustran en los estudios II y III se presentan en el apéndice I.

En el cuadro 4.1.0. se muestran las concentraciones plasmáticas máxima y mínima de los pacientes 1, 2, 3 y 4 en el estudio I.

En el cuadro 4.1.1 se presentan los valores de  $C_{max}$ ,  $C_{min}$ ,  $T_{max}$ , en el estado estacionario, para el grupo de pacientes 5, 6, 7 y 8 según el día de análisis, en el estudio II. En el cuadro 4.1.2 se anotan los valores individuales de los parámetros farmacocinéticos en relación al día de análisis para los pacientes en el estudio II.

Cuadro 4.1.0 Concentración plasmática máxima y mínima en el estado estacionario de los pacientes 1, 2, 3 y 4 en el estudio I con régimen de dosificación empírico.

Paciente	Día de tratamiento	Praziquantel	
		Concentración mínima (mcg/ml)	Concentración máxima (mcg/ml)
1	14avo.	0.8209	1.7551
2	7o.	0.2500	1.7326
3	4o.	0.125	No se detectó
4	14avo.	Se suspendió toma de muestras	

Cuadro 4.1.1. Valores de concentración plasmática máxima y mínima, y tiempo máximo en el estado estacionario de los pacientes 5, 6, 7 y 8 según el día en que se efectuó el análisis con el régimen de dosificación empírico.

Paciente	Día de tratamiento	Día de toma de muestras	ss Cmax (mcg/ml)	ss Cmin (mcg/ml)	ss Tmax (h)
5	1o.	1	1.7661 *	0.511 *	4.0
		2	<0.1250	<0.125	--
		3	0.8143	<0.125	0.5
6	5o.	1	2.4874	0.2595	3.0
		2	1.4700	0.2100	3.0
		3	0.5414	0.2430	1.5
7	6o.	1	0.5331	0.3573	2.0
		2	0.7421	<0.1250	10.0
		3	-----	-----	-----
8	11avo.	1	0.6541	0.1050	1.0
		2	-----	---	---
		3	0.1760	0.1220	3.0

\*En el paciente 5, estas concentraciones plasmáticas máxima y mínima no corresponde al estado estacionario, ya que son del primer día de tratamiento.

Cuadro 4.1.2 Parámetros farmacocinéticos calculados para los pacientes 5, 6, 7 y 8 según el día de análisis con el régimen de dosificación empírico.

Paciente	Día de toma de muestra	t	
		-1 (h)	1/2 (h)
5	1	0.3352 &	2.06&
	2	---	---
	3	0.6026	1.15
6	1	5.198	0.133
	2	2.237	0.309
	3	1.227	0.5646
7	1	---	---
	2	---	---
	3	---	---
8	1	0.421	1.646
	2	---	---
	3	2.400	0.288

\* Valores obtenidos entre dos puntos en el estado estacionario.

& Valores aproximados por el método de los residuos.

#### 4.2 Regímenes de dosificación.

En el cuadro 4.2.0 se muestran los regímenes individuales de dosificación calculados para los pacientes 9, 10 y 11 en el estudio III. En los cuadros 4.2.1. y 4.2.2. se muestran las variables farmacocinéticas obtenidas para los pacientes 9, 10 y 11 con el régimen de dosificación calculado. En el cuadro 4.2.3. y 4.2.4. se anotan los resultados de efecto terapéutico que se obtuvieron con los diferentes regímenes de dosificación en los pacientes de los estudios I, II y III.

Cuadro 4.2.0 Regimenes de dosificación individuales calculados a partir del método E, p. 22. (fijar concentración promedio en el estado estacionario y variar T y/o dosis), para los pacientes 9, 10 y 11 en el estudio III.

Paciente	Dosis de carga (Dc), mg	Dosis de mantenimiento (Dm), mg	Intervalo de dosificación (T), h
9	---	600	5
10	1640	1200	7
11	1200	600 (1200) *	4 (8) *

\* Regimen de dosificación modificado

Cuadro 4.2.1 Valores de concentración plasmática máxima y mínima, y tiempo máximo en el estado estacionario de los pacientes 9, 10 y 11 según el día en que se efectuó el análisis después de aplicado el regimen de dosificación calculado.

Paciente	Día de tratamiento	Día de toma de muestra	Aplicación otro medicamento	SS Cmax (mcg/ml)	SS Cmin (mcg/ml)	SS Tmax (h)
9	1o.	1		4.5115	& 0.125	& 3.0
		2	++	2.8000	1.480	5.0
		3	*	2.6300	& 0.125	5.0
11avo.	4		*	1.7800	0.879	1.0
				&	&	&
10	1o.	1		4.9800	& 0.125	& 5.0
		2	++	0.2590	& 0.125	2.0
		3	++	0.6700	& 0.125	9.0
11	1o.	1		& 3.4150	& 0.125	& 3.5
		2	+++	1.8300	1.220	7.0
		3	++	1.4100	& 0.125	7.0

& Concentraciones máxima y mínima no correspondientes al estado estacionario.

Coadministración de un medicamento (+), dos medicamentos (++) y tres medicamentos (+++)

Cuadro 4.2.2 Variables farmacocinéticas obtenidas de los pacientes 9, 10 y 11 con la aplicación de régimen de dosificación calculado.

Paciente	Día de toma de muestra	$C_{12}$ -1	$C_{12}$ -1	$C_{12}$ 1/2
9	1	1.3968		
	2		1.220	0.5681
	3		0.316	2.1901
10	1	0.9690		
	2		1.266	0.5471
	3		0.419	1.6541
11	1	2.320		
	2		0.545	1.2721
	3		0.569	1.2201

\* Valores obtenidos por el método de Wagner que utilizan datos de absorción (78).

& Valores obtenidos entre dos puntos en estado estacionario.

Cuadro 4.2.3 Resultados del efecto terapéutico en los pacientes del estudio I, al ser tratados con el régimen de dosificación empírico.

Paciente	Resultado del tratamiento con Praziquantel.
1	Se dio de alta por mejora. No se sabe si se obtuvo acción terapéutica positiva
2	Asintomático. mejoría. Quedaron crisis convulsivas por daño cerebral, controlados médicamente.
3	Buena evolución.
4	Se suspendió el tratamiento.

Cuadro 4.2.4 Resultados del efecto terapéutico en los pacientes del estudio II y III al ser tratados con régimen de dosificación empírico y cinético respectivamente.

Paciente	Resultado del tratamiento con Prazicuantel.
5	Mejoraron notablemente los síntomas de cefalalgia, hipertensión endocraneana, náuseas, vómito y visión borrosa.
6	Mejoría. análisis de líquido cefalorraquídeo disminuido. Desaparecieron dolor de cabeza, náuseas y vómito.
7	No presentó cambios.
8	Aún presentó cráneo hipertensivo.
9	Desapareció quiste y sintomatología.
10	Pendiente (no se tienen reportes de resultados finales).
11	Mejó con tratamiento.

## Capítulo V.

### Discusión.

#### 5.1 Estudio farmacocinético.

Estudio I. Según este estudio se observó que las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se encontraban aproximadamente entre 0.2500 y 1.7551 mcg/ml en los pacientes 1 y 2, los cuales respondieron positivamente al tratamiento; por ello se consideró una concentración promedio máxima entre 0.99 y 1.28 mcg/ml para análisis posteriores.

Estudio II. Se encontró una gran variabilidad en los resultados, lo cual puede deberse a la variación interindividual que como se reporta en estudios anteriores, se presenta en la mayoría de los casos por el alto metabolismo del praziquantel (37). También, esta variación puede deberse probablemente a la aplicación conjunta de otros fármacos que pueden haber aumentado o disminuido las concentraciones de praziquantel. En el paciente 3 (tablas 4.1.1. y 4.1.2.), se observa que se administraron conjuntamente prednisona a las 8:00 h, tietilperacina por las noches y tiamina a las 6:16 y 24:00 h, con respecto a estos medicamentos se sabe que la prednisona es activador enzimático, por lo que puede suponerse que altera el metabolismo del praziquantel y pudieran disminuir las concentraciones en plasma (29). Para la tietilperacina y tiamina no se tienen reportes de interacción con los fármacos (29). La constante de eliminación determinada por el método de los residuos para el primer día (tabla 4.1.2), fue la que se consideró en los cálculos de regímenes de dosificación, ya que se contaba solamente con este dato ( $K_d = 0.3352 \text{ h}^{-1}$ ) y el de la literatura ( $k_d = 0.582 \text{ h}^{-1}$ , ref.37) para

poder empezar. El resultado del efecto terapéutico fue de gran mejoría, por lo que una concentración máxima promedio de 1.2902 mcg/ml se consideró adecuada.

En el paciente 6 (tabla 4.1.1. y 4.1.2.), los medicamentos que se administraron fueron prednisona (8:00h), tietilperacina (8, 16 y 24 hs), toracan (8,16 y 24 hs), ácido mefenámico (8,16 y 24 hs) y gel de hidróxido de aluminio (8, 12, 16, 24 y 4 hs). En este caso está reportado (29) que el ácido mefenámico interactúa con los corticosteroides, aumentando el metabolismo de estos, por lo que es probable que esto ayude a que las concentraciones de prazicuantel se vean un poco aumentadas, ya que no interactúan con los corticosteroides. Por otro lado, en la grafica de éste paciente se observa que la concentración máxima de prazicuantel va disminuyendo conforme pasa el tiempo, cabe la posibilidad que el gel de hidroxido de aluminio tenga alguna influencia, aunque no se encuentran reportes de este farmaco. No se obtuvieron datos de  $t_{1/2}$  por no tener puntos de absorción. El efecto terapéutico observado fue muy satisfactorio, por lo que se puede decir que una concentración plasmática de 0.3922 a 1.3734 mcg/ml es adecuada para obtener una buena respuesta terapéutica en el caso de neurocisticercosis parenquimatosa diseminada.

En el paciente 7 (tabla 4.1.1. y 4.1.2), se presentan datos mucho mas variables que los anteriores y no se pudieron obtener otros parámetros farmacocinéticos, por esto se consideró no tomar en cuenta estos resultados. (grafica 3 , apendice 1).

En el paciente 8 (tabla 4.1.1.4.1.2), los



medicamentos que se administraron fueron fenitoína, a las 8, 16 y 24 y el gel de hidróxido de aluminio, a las 8, 12, 16, 20, 24 y 4 hs. Se tiene reportado que la fenitoína (29), interacciona con corticosteroides y con furosemina. En este paciente que se encontraba en el onceavo día de tratamiento, también se administró hidróxido de aluminio y mostró concentraciones máximas en estado estacionario más bajas que el paciente 6; si los otros fármacos administrados no tienen reportes de interacción de fármacos puede ser que el hidróxido de aluminio tenga alguna influencia, aunque hace falta un estudio más directo con respecto a este fármaco. El efecto terapéutico no se pudo evaluar adecuadamente ya que no se siguió al paciente hasta su recuperación total. En el reporte final se observó, solamente, que después de los 15 días de tratamiento aún presentó cráneo hipertensivo.

Al obtener un promedio de las constantes en los pacientes del estudio II se encontró que la concentración máxima promedio en el estado estacionario fue de  $1.0205 \pm 0.7367$  mcg/ml, la concentración mínima promedio en estado estacionario fue de  $0.2582 \pm 0.14041$  mcg/ml con un tiempo máximo promedio de  $2.5 \pm 1.22$  h. La constante de eliminación promedio fue de  $1.2038 \pm 0.91950$  h<sup>-1</sup> con una vida media promedio de  $0.3897 \pm 0.9948$  h. Todas estas constantes fueron encontradas en pacientes cuyos regímenes de dosificación fueron empíricos y con administración de otros medicamentos.

### 5.2 Regímenes de dosificación.

En el paciente 9 (tablas 4.2.1. y 4.2.2), se observó que el primer día alcanzó una alta concentración máxima de 4.5115 mcg/ml, sin haberse administrado una dosis de carga, lo cual puede decirse que es crítica clínicamente ya que el paciente mostró fuertes

dolores de cabeza, vómitos y mareos mas intensos que los normales. Por los efectos tóxicos se procedió a administrar en el segundo día, prednisona, con dosis de 20 mg por vía oral a las 12:00 hs y carbamazepina, 100 mg a las 6 y 20 hs. después de esa administración bajaron las concentraciones máximas en el estado estacionario. En el segundo día se administraron conjuntamente carbamazepina y prednisona. En el tercer día únicamente se administró prednisona (con dosis de 20 mg por via oral) y analgésico.

En el onceavo día, se obtuvo una concentración promedio en estado estacionario de 1.329 mcg/ml con administración de prednisona únicamente. Esta concentración, puede decirse que es terapéutica en relación a los datos anteriores de concentración promedio. Además, el efecto fué muy positivo, ya que desaparecieron los quistes en los valles silvianos observados en la tomografía. Este paciente mostró una  $k_a$  de  $1.3968 \text{ h}^{-1}$ , o sea una absorcion alta sin prednisona, en el primer dia de tratamiento, lo que origino concentraciones altas en plasma.

Al paciente 10 (tablas 4.2.1 y 4.2.2.), se le administró una dosis de carga de 1640 mg y se obtuvieron también concentraciones muy altas (4.98 mcg/ml). En el segundo día se administró prednisona y analgésico (ambos a las 9 hrs.) y se observó que disminuyeron las concentraciones máximas del estado estacionario. El intervalo final entre  $C_{max}$  y  $C_{min}$  (0.670 a 0.125 mcg/ml) hace pensar que no estuvo dentro de las concentraciones terapéuticas sugeridas (0.99 a 1.2902 mcg/ml). El resultado terapéutico final no se pudo verificar ya que no se tiene el reporte final en la evolución de la neurocisticercosis parenquimatosa y ventricular.

En este caso el régimen de dosificación calculado no

llevó a concentraciones esperadas, probablemente porque aquí hubo una influencia más crítica de las suposiciones de F y/o Vd que se hicieron para calcular este régimen. Al calcular una concentración promedio en base a los resultados obtenidos en estado estacionario, con la ecuación 6 se obtuvo una concentración de 0.337 mcg/ml, con la cual al calcular una simulación con la misma ecuación anterior, el volumen de distribución varía en un 41% menos, y la biodisponibilidad, F, en un 30% menos.

En el paciente 11 (tablas 4.2.1 y 4.2.2), hubo una variación del régimen, ya que por problemas en su aplicabilidad se administraron 1200 mg (2 tabletas) al inicio y 1200 mg cada 8 hs. a sea, no hubo una dosis de carga. Generalmente junto con el prazicuantel se administraron antiepilépticos, analgésicos y diuréticos, en este caso por falta de comunicación en el desarrollo del estudio, el médico aprobó la administración de algunos medicamentos a partir del segundo día, los que fueron furasemida (9 hs), analgésico (9, 17 y 24 hs) y prednisona (9 hs). En el tercer día solamente se administraron prednisona y analgésico a los mismos tiempos. La concentración promedio en el estado estacionario fue de 1.525 mcg/ml en el primer día sin medicamentos. Con respecto a la  $t_{1/2}$  hay una alta absorción ( $2.32 \text{ h}^{-1}$ ) en el primer día sin medicamentos. Finalmente, este paciente mejoró con el tratamiento pero no se tiene el reporte final de tomografía para verificar si desaparecieron los cisticercos diseminados en la región subaracnoidea basal.

En este estudio se encontró una concentración promedio máxima para el primer día, en el que no se administró ningún otro medicamento, de  $4.302 \pm 0.8031$  mcg/ml, una concentración mínima

promedio menor de 0.125 mcg/ml y un tiempo máximo promedio de  $3.83 \pm 1.04$  h; en este caso, no se calcularon valores para la constante de eliminación por falta de puntos en las gráficas.

En los siguientes días, en los cuales se administraron otros fármacos, se encontraron una concentración máxima promedio de  $1.5827 \pm 0.8903$  mcg/ml, una concentración mínima menor de 0.125 mcg/ml y un tiempo máximo de  $5.14 \pm 2.85$  h. La constante de eliminación promedio calculada fue de  $0.8761 \pm 0.556$  h<sup>-1</sup> y una vida media promedio de  $0.7909 \pm 0.7012$  h; al hacer una comparación del valor de la constante de eliminación con el de la literatura (0.583 h<sup>-1</sup>) el experimental se encuentra más alto, pero su variación también es grande.

Las concentraciones plasmáticas de los pacientes que no recibieron otros medicamentos, en general, muestran concentraciones más altas con respecto a aquellos que si recibieron otros medicamentos, pero estos resultados deben verificarse con otros estudios más completos y con un mayor número de voluntarios por la alta variabilidad que muestran los resultados.

## Capítulo VI

### CONCLUSIONES

Este trabajo es un primer intento de establecer la farmacocinética del praziquantel bajo un régimen de dosificación múltiple en pacientes con cisticercosis cerebral. La farmacocinética del praziquantel después de una administración oral en dosis de 50 mg/kg durante quince días en estos pacientes mostró una gran variación en las concentraciones máxima y mínima en estado estacionario, en el

tiempo máximo, y en las constantes de velocidad de absorción y eliminación lo cual, por una parte, puede deberse en su mayoría a la variación interindividual, y por otra, probablemente, a una interacción de fármacos que se administraron conjuntamente. El praziquantel mostró una absorción rápida ( $k_a = 1.56 \pm 0.69 \text{ h}^{-1}$ ). Al comparar, las constantes obtenidas en el régimen de dosificación empírico y en el calculado farmacocinéticamente, se encontró una concentración máxima promedio aproximadamente igual (1.02  $\pm$  0.73 mcg/ml y 1.58  $\pm$  0.89 mcg/ml, respectivamente) una concentración mínima promedio un poco mas alta en el primer régimen (0.258  $\pm$  0.14 mcg/ml y 0.125 mcg/ml, respectivamente) el tiempo máximo se presentó mas alto en el segundo régimen (2.5  $\pm$  1.22 h y 5.14  $\pm$  2.85 h, respectivamente) la constante de eliminación resultó aproximadamente igual en los dos casos (1.2  $\pm$  0.919  $\text{h}^{-1}$  y 0.876  $\pm$  0.556  $\text{h}^{-1}$ , respectivamente) estos valores comparados con los de la literatura (37) son mas altos.

Aparentemente, los fármacos coadministrados con praziquantel, disminuyen las concentraciones máxima y mínima en estado estacionario, debido a que la concentración máxima en el estudio III, en el primer día, fue de 4.30  $\pm$  0.80 mcg/ml y la concentración mínima promedio fue menor que 0.125 mcg/ml: esto sucede probablemente debido a que unos son activadores enzimáticos, como la prednisona y la carbamazepina (24).

Debido a la variabilidad de los resultados en los parámetros farmacocinéticos es indispensable establecer y desarrollar un diseño de experimentos que nos confirme estos. En estos estudios se debe incluir un número mayor de voluntarios, además, se sugiere una mayor comunicación entre el equipo medico y el biofarmacéutico en

la aplicación del régimen de dosificación para obtener una adecuada individualización y optimización del régimen.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Banker G.S., Rhodes C.T. Modern Biopharmaceutics. Drugs and the Pharmaceutical. Marcel Dekker Inc. Vol 7, 1979.
- 2.- Bartsch H., y col. Mutat. Res. 58, 133-142 (1978).
- 3.- Billings F., Heidelberg CH. Environ Mutagenesis, 3, 399 (1981).
- 4.- Botros S.S., El-Badrawy N., Metwally A.H., Khayat M.T. Ann. Trop. Med. Parasitol. 80 (2), 189-195 (1986).
- 5.- Botero D., Castano S. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31, 811-821 (1982).
- 6.- Botero D., Castano S. Trib. Med. Colombia 25, 31 (1981).
- 7.- Brozi A. Heterocycles 11, 521 (1978).
- 8.- Buhning K.U., Diekmann H.W., Muller H., Garbe H., Nowak H. Europ. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetic. 3, 175-189 (1978).
- 9.- Bylund E., Bang E., Kilgren K.J. J. Helminthol. 51, 115-119 (1977).
- 10.-Castillo M. Validación de Métodos Analíticos de Praziquantel. Tesis, Cuautitlan. UNAM (1984).
- 11.-Centro Panamericano de Zoonosis. Organización Mundial de la Salud. Bibliografía descriptiva 1, (1978).
- 12.-Coles G.C. J. Helminth. 53, 31 (1979).
- 13.-Chavarría M., Gonzalez D. Esp. Vet. 1, 225-257 (1979).
- 14.-Chavarría M., Diaz Gonzalez D. Esp. Vet. 1, v. VI, 160-165 (1979).
- 15.-Chubb J.M., Bennett J.L., Akera T., Brody T.M., J. of Pharmacology and Exp. Therapeutics 207, 284-293 (1978).
- 16.-Davis A., Biles J.E., Ulrich A.M. Bullet. of the W.H.O. 57 No.5, 773-779 (1978).
- 17.-Davis A., Wegner D.H.G. Bullet. of the World H. O. 57 No. 5.

- 767-771 (1979).
- 18.-Diekmann H.W., Buhning K.U. *Europ. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, No. 2, 107-112 (1976).
  - 19.-Diekmann H.W. *Europ. J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* No. 3, 139-141 (1978).
  - 20.-Fronberg H. *Salud Publica de Mexico* 24, 605-624 (1982).
  - 21.-Gibaldi M., Ferrier D. *Pharmacokinetics* 2nd. ed. Marcel Dekker Inc. New York (1982).
  - 22.-Gibaldi M. *Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics*, Third ed. Marcel Dekker Inc. New York (1977).
  - 23.-Gonnert R., Andrews P.Z. *Parasitenk.* 52, No.2, 129-150 (1977).
  - 24.-Grahame-Smith MB., Ph. D., FRCP., *Drug Interactions*. University Park Press Baltimore; London Tokyo. 240-244, 1977.
  - 25.-Groll E. Abstract, E. Merck Darmstadt.
  - 26.-Groll E. *Acta Tropica* 37, 293-296 (1980).
  - 27.-Groll E. *Advances in Pharm. and Chem.* 20, 219-238 (1984).
  - 28.-Gustaffson M.K.S., Holmstrom S. *Med. Biol.* 63, 28-33 (1985).
  - 29.-Hansten, Ph.D. *Drug Interactions* 4th ed., Ed. Lea & Febiger 1979.
  - 30.-Harrison L.J.S., Gallie G.J., Sewell M.M.H. *Res. Vet. Sci.* 37, 378-380 (1984).
  - 31.-Hutadilok N., Ruenwongsa P., Thamavit W., Upatham E.S. *J. Trop. Med. Public Health* 14, 290-293 (1983).
  - 32.-Hutadilok N., Thamavit W., Upatham E.S., Ruenwongsa P. *Mol. Biochem. Parasitol.* 9, 289-295 (1983).
  - 33.-Ishizaki T., Kamo E., Boehme K. *Bull. W. H. O.* 57, 787-791 (1979).
  - 34.-Jelliffe R. J. *Chronic Dis.* 24, 407 (1971).
  - 35.-Katz N., Rocha R.S., Chaves A. *Bull. W. H. O.* 57, 781-785



(1979).

- 36.-Kim R.A., Lukacs J., Tanaka R.D., Macinnis A.J. J. Parasitol. 67. 20-23 (1981).
- 37.-Leopold G., Ungethim W., Groll E., Diekmann H.W., Nowak H., Wegner D.H.G. Europ. J. Clin. Pharmacol. 14. 281-294 (1978).
- 38.-Lombardo L., Mateos J.H., Espanol E. Simposio. Gaceta Médica de México. 118. (1982).
- 39.-Lombardo L. IV Congreso Nacional de Parasitología México (1980).
- 40.-McHenry M., Gavan T., Gifford R. Ann. of Inter. Med. 74. 192 (1971).
- 41.-Machemer L., Lorke D. Arch. Toxicol. 39. 187-197 (1978).
- 42.-Mader E.E.J. Pharmacological and Chemical Synonyms. Excerpta Media 7a. ed. (1983).
- 43.-Mateos J. H. Gaceta Media de México 103. No. 2 225-250 (1972).
- 44.-Mesas redondas académicas, Gaceta Médica de México, 103, No.3. Marzo (1972).
- 45.-Niazi S. Textbook of Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. Appleton Century Crofts (1979).
- 46.-Notari R.E. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. An Introduction, third ed. (1980).
- 47.-Novak M. Parasitol. 63. 5 (1977).
- 48.-Niimura M., Yakogawa M., Hata H., Kobayashi M., Tokita K., Suzuki M. Jap. J. Parasit. 30 suppl 59 (1981).
- 49.-Niimura M., Hata H., Kobayashi M., Tokita K., yakogawa M. y col. Jap. J. Parasit. 31. 19 F (1982).
- 50.-Obermeier J., Froberg H. Arch. Toxicol. 38. 149-161 (1977).
- 51.-Patzchke K.E., Fütter J., Wegner L.A., Horster F.A., Diekmann H.W. Europ. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. No. 3, 149-

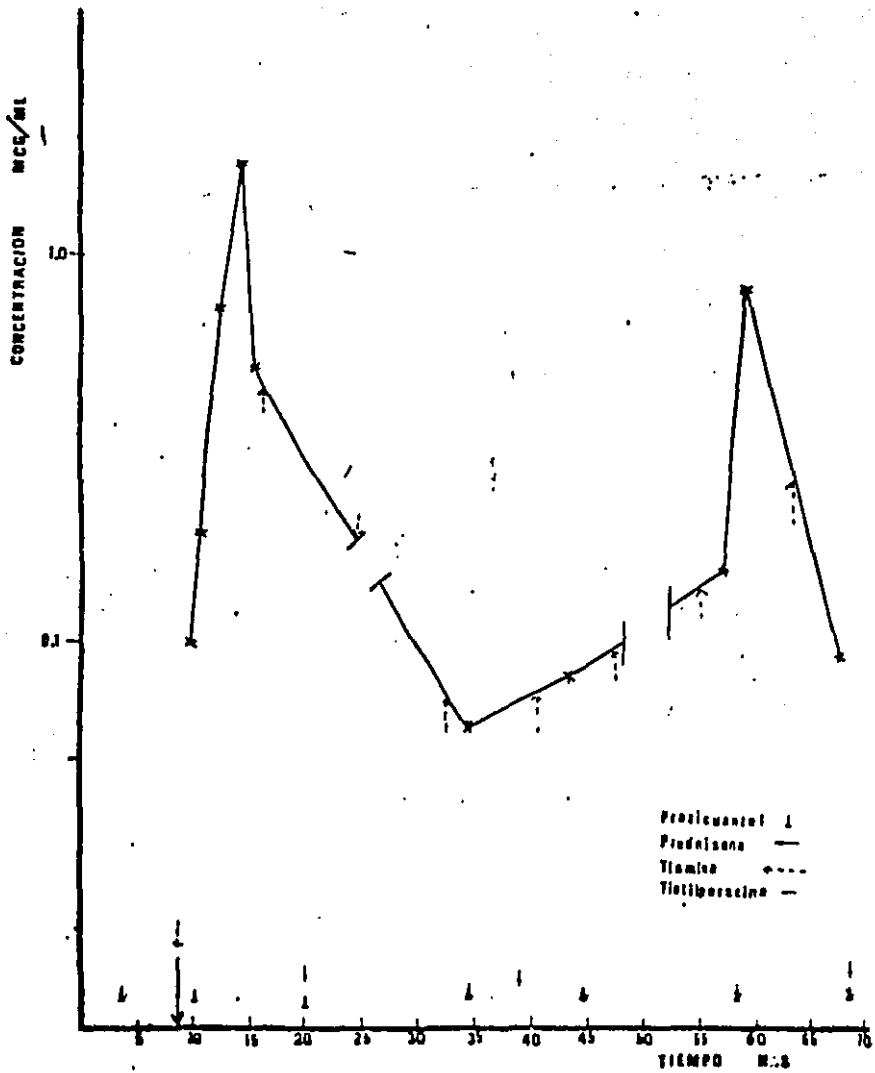
156 (1979).

- 52.-Pax R., Benett J.L., Fetterer R. Arch. Pharmak. 304, 309 (1978).
- 53.-Putter J., Held F. Europ. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. No.4, 193-198 (1979).
- 54.-Putter J. European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics. No.4, 521 (1979).
- 55.-Putter J. Europ. J. Drug Metabolism and Pharmacokinetics. No.3, 143-148 (1979).
- 56.-Robles C. Gaceta Médica de México 117, No.9, 355 (1981).
- 57.-Robles C., Chavarria M. Gaceta Médica de México 116, No.198, 65 (1980).
- 58.-Robles C., Chavarria M. Gaceta Médica de México 116, No.2 (1980).
- 59.-Rowland M., Tozer T.N. Clinical Pharmacokinetics Concepts and Applications. Ed. Lea & Philadelphia. (1980).
- 60.-Santos A.T., Blas B.L., Nosenas J.S., Portillo G.F., Ortega O.M., Hayashi M., Boehme K., Bull. W.H.O. 57, No.5, 793-799 (1979).
- 61.-Seubert J., Loebich P. Experientia 13, 1036 (1977).
- 62.-Schenone H. Am. J. Trop. Med. Hyg. 29, 320-321 (1980).
- 63.-Shaw M.K., Erasmus D.H. Z. Parasitenkd 69, No.5, 643-653 (1983).
- 64.-Shu-Hua Xiao, J. Chrom. 275, 127 (1983).
- 65.-Sotelo J. New Eng. J. Med. 310, 1001 (1984).
- 66.-Steiner K., Garbe A., Diekmann H.W., Nowak H. Europ. J. Drug Metabolism. Pharmacokinet. No.2, 85-95 (1976).
- 67.-Schumacher G., Weiner J. Am. J. Pharm. Educ. 35, 225-230

(1978).

- 68.-Schumacher G. Am. J. Pharm. Educ. 35, 231-234 (1978).  
--
- 69.-Schumacher G. Am. J. Pharm. Educ. 29, 235-245 (1972).  
--
- 70.-Steiner K., Garbe H. Europ. J. Drug Metabolism  
Pharmacokinetics, No.2, 97-106 (1976).
- 71.-Spina-France A., Rezende de G. Sal. Publ. Mex. 14, 673-686 (1981).  
--
- 72.-Spina-France E., Nobrega J.F.S. Rev. Paul. Med. 95, No.34, (1980).  
--
- 73.-Terada M., Ishi A.I., Fujio Y., Sano M. Experientia 38, 549-553  
(1982).  
--
- 74.-Thomas H., Andrews P. Pestic. Sci. 8, 556 (1977).  
--
- 75.-Thomas H., Gonnert R. Z. Parasitenkd 52, 117 (1977).  
--
- 76.-Thomas H., Andrews P., Melholm H. Am. J. Trop. Med. Hyg. 31, No.4,  
803-810 (1982).
- 77.-Trujillo V.M., Gonzalez B. D., Orozco R., Villanueva V.M.,  
Sandoval M.E. Arch. Invest. Med. (Mexico), 12, No.15 (1981).  
--
- 78.-Wagner J. Fundamental of Clinical Pharmacokinetics. First Ed.  
Drug Intelligence Publ. Inc. Hamilton, Pg. 129-151, 184-185, 1975.
- 79.-Wagner J. J. Clin. Pharmacol. 7, 84 (1967).  
--
- 80.-Westlake W. J. Pharm. Sci. 60, 82 (1971).  
--
- 81.-Webbe G., James C.Z. Parasitenkd 52, No.3 119-150 (1977).  
--
- 82.-Xiao S. H. , Friedman P. A., Catto B.A., Webster L.T. J.  
Parasitol. 70, No.1, 177-179 (1984).  
--
- 83.-Xiao S. H. , Catto B.A., Webster L.T. J. Infect Dis. 151,  
No.6,1130-1137 (1985).  
---
- 84.-Zhao S.Y. Acta Biol. Exp. Sin. 14, No.2, 123 (1981).  
--

APENDICE I

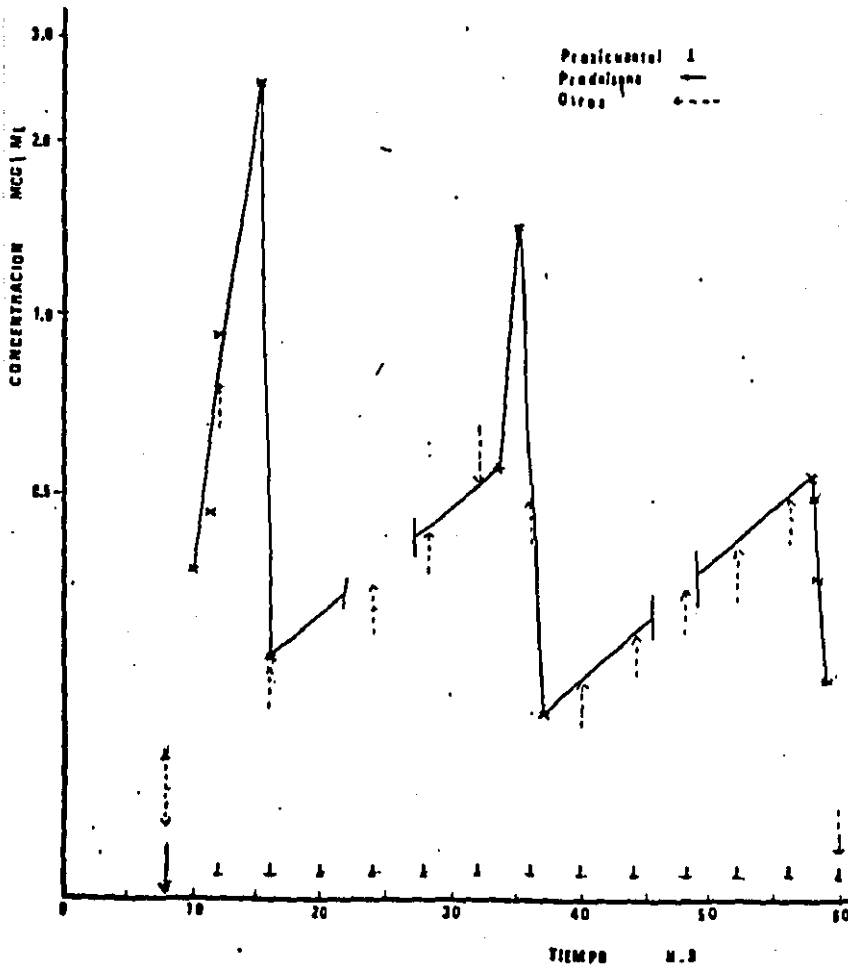


Gráfica 1. Que corresponde al paciente 5 del estudio II del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel aplicado en el Hospital General.

PACIENTE 5

Sexo Femenino  
 Peso 50Kg.  
 Edad 38 años

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)	Fradiquante! (osis 50 mg/10 (2 tabletas de 300 mg)	Prednisona (20 mg)	Tietil-peracina (ampollas de 1.0g)	Tiamina (100 mg)
3.0		X			
8.0			X		X
9.5	0.1027				
10.0		X			
10.5	0.1878				
12.0	0.7243				
14.0	1.7661				
15.0	0.5110				
16.0					X
20.0				X	
24.0					X
32.0			X		X
34.0		X			
34.5	<0.1250				
40.0					X
43.0	<0.1250				
44.0		X		X	
45.0	0.2548				
48.0					X
56.0			X		X
57.0					
58.0		X			
58.5	0.8143				
64.0					X
67.0	<0.1250				
68.0				X	



Gráfica 2. Que corresponde al paciente 6 del estudio II del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel aplicado en el Hospital General.

Paciente 6

Sexo Femenino

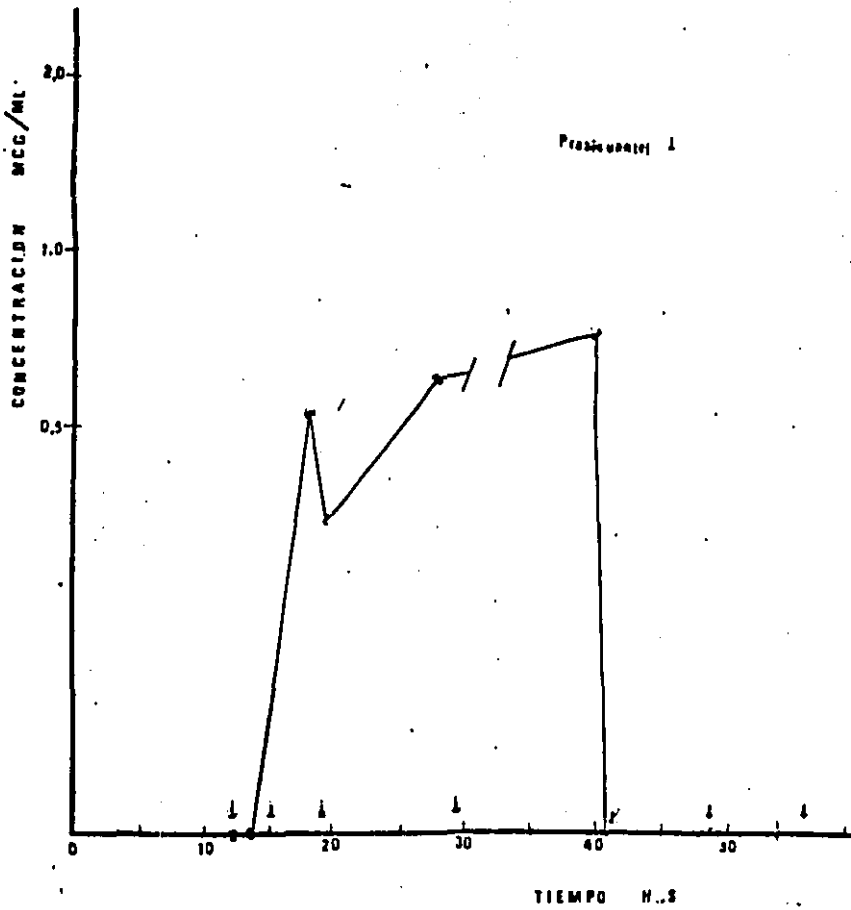
Peso 60 Kg

Edad 29 años

Tiempo (horas)	Concentración (ng/ml)	Frazicuantel (1 tableta de 250 mg)	Prednisona (20 mg)	Tietylperacina y analgesico	Gel hidroxido de aluminio
8.0		X	X	X	X
10.0	0.3715				
11.5	0.4603				
12.0	0.9319	X			X
15.0	2.4674				
16.0	0.2595	X		X	X
20.0		X		X	X
24.0		X		X	X
28.0		X	X		X
32.0		X	X	X	X
33.5	0.5676				
35.0	1.4700				
37.0	0.2100				
40.0		X		X	X
44.0		X			X
48.0		X		X	X
56.0		X	X	X	X
57.5	0.5414				
58.0	0.3600				
59.0	0.2430				

\* Tietylperacina 1 tableta y analgesico 1 tableta





Gráfica 3. Que corresponde al paciente 7 del estudio II del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel aplicado en el Hospital General.

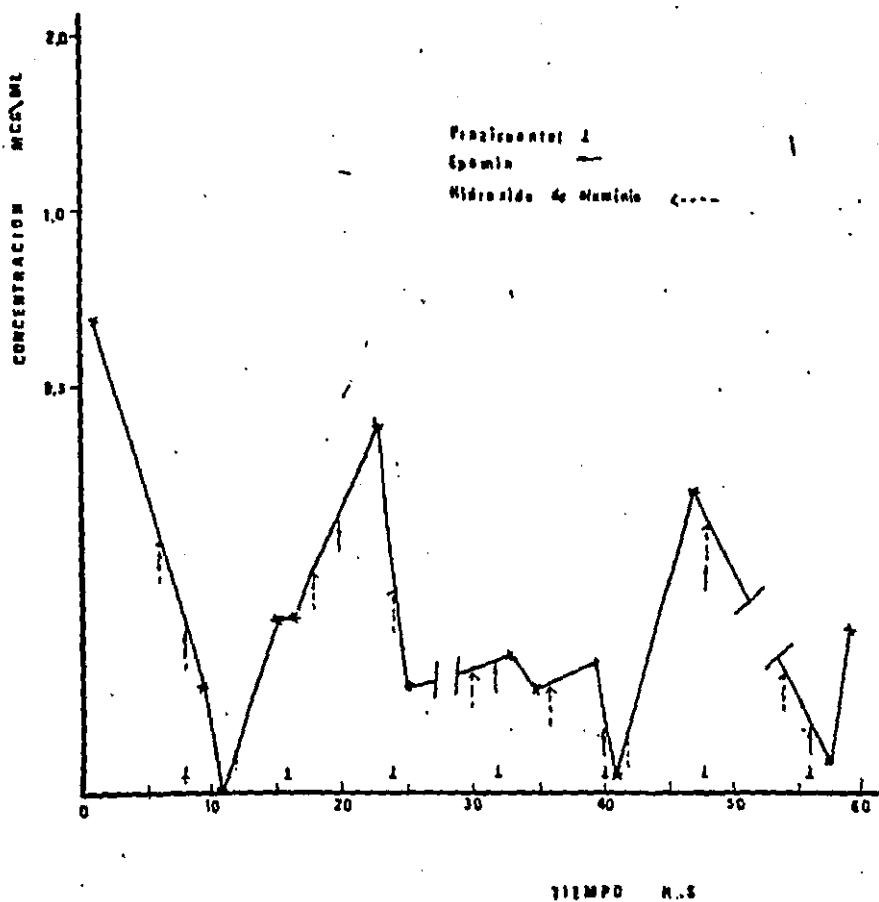
Paciente 7

Sexo Masculino

Peso 72 Kg

Edad 32 años

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)	Praciquante (2 tabletas de 100 mg cada 8 h)
8.0		X
10.3	<0.125	
11.3	<0.125	
12.0		
15.0	0.5331	
16.0		X
16.5	0.3573	
23.0	0.6136	
24.0		X
32.0		X
33.3	0.7421	
34.5	<0.1250	
40.0	<0.1250	X
40.8	<0.1250	
47.0	<0.1250	
48.0		X
49.0	<0.1250	
56.0		X
57.0	<0.1250	
58.2	<0.1250	
63.0	<0.1250	
64.0		X
64.5	<0.1250	

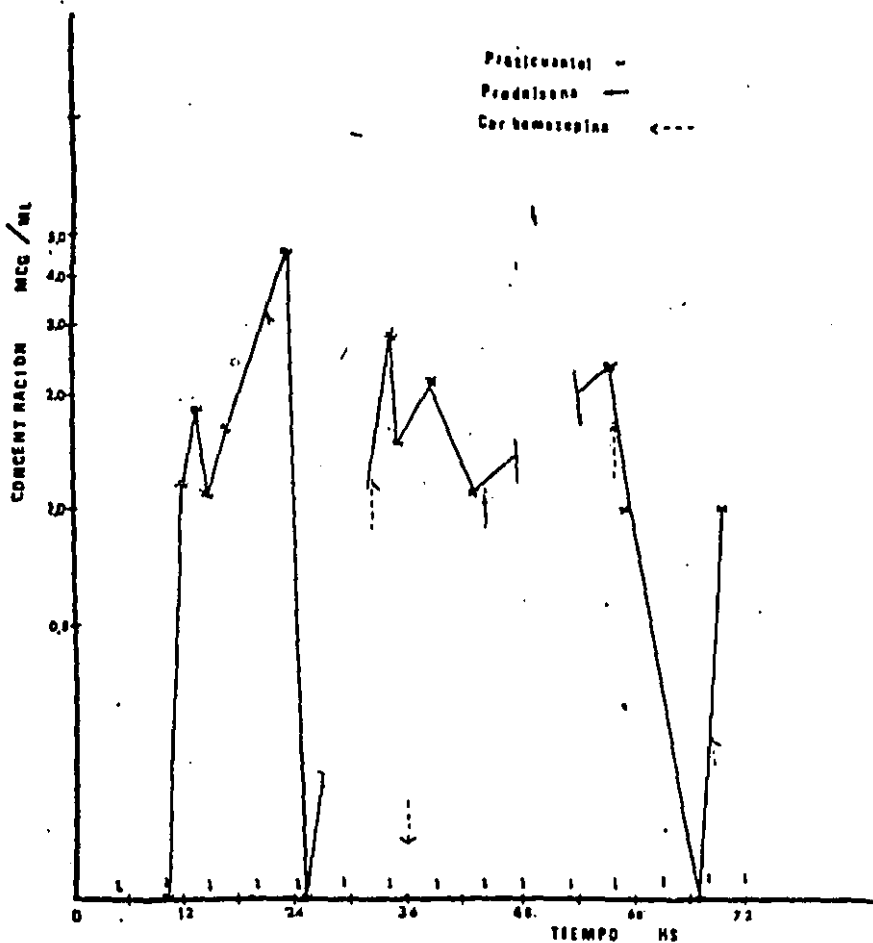


Gráfica 4. Que corresponde al paciente 8 del estudio II del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel aplicado en el Hospital General.

Paciente 8

Sexo Femenino  
 Peso 60 Kg  
 Edad 45 años

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)	Frazicuantel (3g. 2.1, 2. tabletas)	Epamin (100mg)	Gel de hidroxido de aluminio (30 ml cada 6 h)
1.0	0.6541			
6.0				X
8.0		X		
9.5	0.1479			
10.5	<0.125			
12.0			X	X
15.0	0.2073			
16.0		X		
16.5	0.2055			
18.0				X
23.0	0.4312			
24.0		X	X	X
25.0	0.1514			
30.0				X
32.0		X		
32.8	0.1710			
34.5	0.144			
36.0			X	X
40.5	0.1840			
41.0	<0.125			
42.0				X
47.0	0.3328			
48.0		X	X	X
54.0				X
56.0		X		
57.5	0.1226			
58.8	0.1764			



Gráfica 5. Que corresponde al paciente 9 del estudio III del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel calculado para su aplicación en el Hospital General.

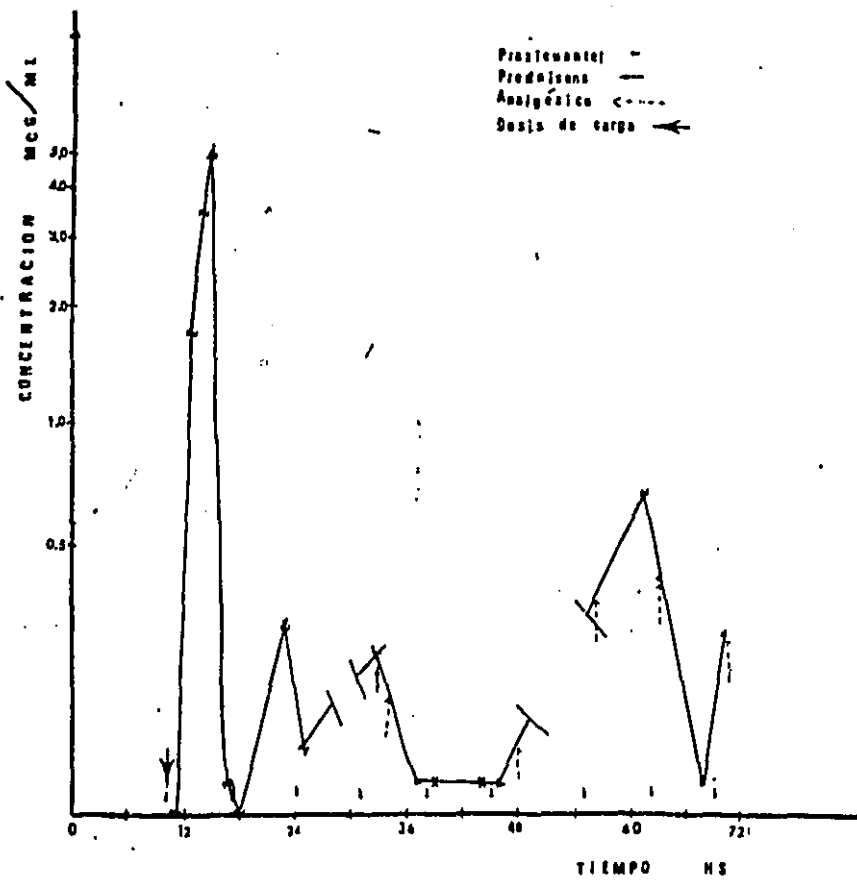
Paciente 9

Sexo Femenino  
Peso 54.5 Kg  
Edad 29 años

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)	Frazicuantel (1 tableta 600 mg cada 8 h)	Cardosmazepina	Prednisona (media tableta)
8.0		X		
9.8	0.0			
11.0		X		
11.5	1.210			
13.0	1.780			
14.0	1.068			
15.0		X		
16.0	1.620			
20.0		X		
21.0	3.124			
23.0	4.511			
24.0		X		
25.0	0.0			
29.0		X		
32.0			X	X
33.8	2.80			
34.0		X		
35.0	1.48			
36.0	2.15			
39.0		X		
39.8	1.77			
43.0	1.09			
44.0		X		
45.0	1.17			
53.0		X		
57.0				X
57.5	2.33			
58.0		X		
59.0	1.02			
67.0	0.0			
68.0		X	X	
69.0	1.039			

Después de 11 días, resultados obtenidos durante dos días:

8.0		X		
10.0	1.22			
11.0	1.34			
15.0		X		
20.0		X		
32.0				
33.5	0.879			
35.0	1.78			



Gráfica 6. Que corresponde al paciente 10 del estudio III del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel calculado para su aplicación en el Hospital General.

Paciente 10

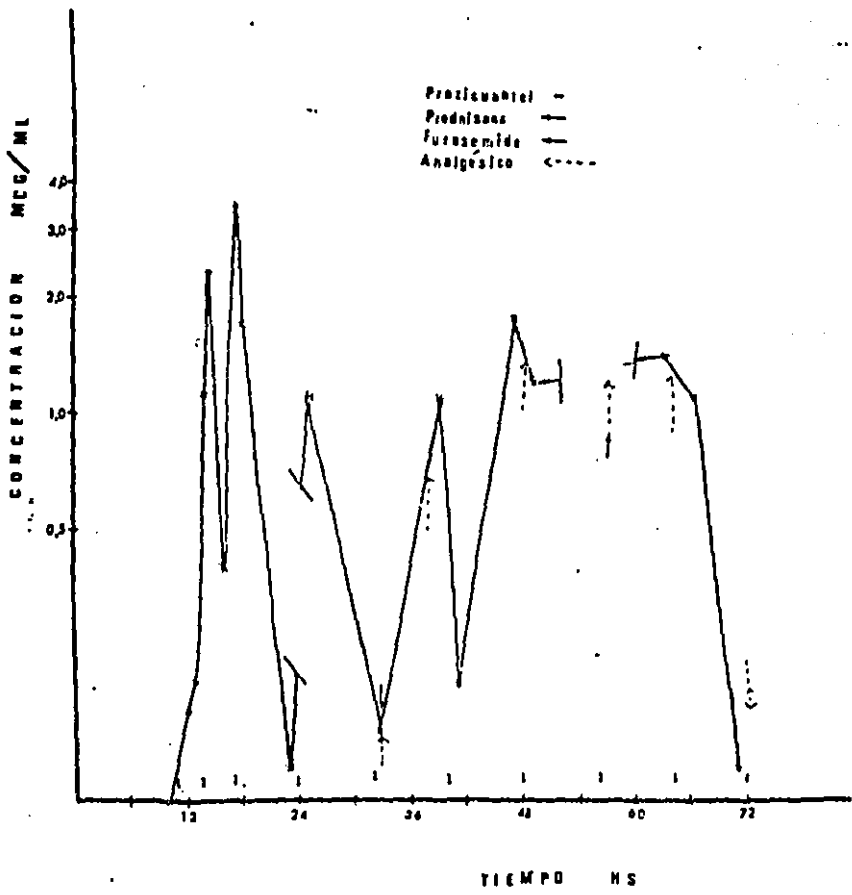
Sexo Femenino

Peso 82 Kg

Edad 30 años

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)	Fraccionamiento (1 tableta de 500 mg cada 12 horas de carga 3 tabletas)	Fraccionamiento (1 tableta)
9.6	0.0		
10.0		MAX (dosis de carga)	
10.5	<0.125		
11.5	<0.125		
12.5	1.725		
14.0	3.580		
15.0	4.980		
16.5	<0.125		
17.0		X	
18.0	<0.125		
23.0	0.310		
24.0		X	
25.0	0.154		
31.0		X	
32.0			X
33.0	0.259		
37.0	<0.125		
38.0		X	
39.0	<0.125		
44.0	0.125		
45.0		X	
46.0	<0.125		
55.0		X	
61.0	0.67		
62.0		X	
63.0	0.382		
68.0	<0.125		
69.0		X	
70.0	0.273		





Gráfica 7. Que corresponde al paciente 11 del estudio III del régimen de dosificación múltiple de Praziquantel calculado para su aplicación en el Hospital General.

Paciente 11

Sexo Femenino

Peso 72.2 kg

Edad 55 años

Tiempo (horas)	Concentración (mcg/ml)	Frecuencia de tabletas (mg cada 8 h)	Frecuencia de dosis (día)	Análisis (1 tabl.)	Furosemida (0.1 mg)
9.0				X	X
10.1	0.0				
12.0	0.174	X			
12.7	0.22				
13.2		X		X	
13.7	1.123				
14.1	2.288				
15.7	0.396				
16.5	3.415				
17.0		X		X	
18.0	1.73				
23.0	0.125				
24.0		X		X	
25.0	1.075				
32.0		X			
33.0	0.149	X	X	X	X
39.0	1.085				
40.0		X			
41.0	0.200			X	
47.0	1.83				
48.0		X		X	
49.0	1.22				
56.0		X			
57.0			X	X	X
63.0	1.41				
64.0		X			
66.0	1.058				
67.0				X	
71.0	0.125				
72.8		X		X	