

00563

2

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA *2ej*  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO



**FARMACOCINETICA CLINICA  
DE ALBENDAZOL**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRO EN FARMACIA**

**( BIOFARMACIA )**

P R E S E N T A :

**Q. F. B. MARCELA HURTADO Y DE LA PEÑA**



MEXICO, D. F.

TEJIS CON  
FALLA DE ORIGEN

1981



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## I N D I C E

Lista de tablas.

Lista de figuras.

CAPITULO I.	pag.
Introducción y objetivos.	1
CAPITULO II.	
Generalidades.	
2.1. Cisticercosis.	4
2.1.1. Ciclo biológico de la taenia solium.	5
2.1.2. Clasificación de la neurocisticercosis.	8
2.1.3. Sintomatología.	9
2.1.4. Tratamiento.	10
2.1.5. Terapia específica.	13
2.1.6. Terapia no específica.	15
2.1.7. Medidas preventivas.	16

2.2. Propiedades fisicoquímicas .	17
2.3. Propiedades farmacológicas .	18
2.3.1. Usos veterinarios	18
2.3.2. Uso en humanos.	22
2.4. Toxicología.	27
2.4.1. Toxicidad aguda.	27
2.4.2. Dosis repetidas	27
2.4.3. Efectos adversos en humanos.	38
2.5. Mecanismo de acción .	39
2.6. Farmacocinética.	40
2.6.1. Absorción.	41
2.6.2. Distribución.	45
2.6.3. Metabolismo.	47
2.6.4. Eliminación.	51
2.7. Métodos de análisis en fluidos biológicos.	52

### CAPITULO III.

#### Parte Experimental.

3.1. Método analítico para la cuantificación de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	59
---	----

3.1.1. Material y Equipo .	60
3.1.2. Reactivos.	61
3.1.3. Soluciones.	61
3.1.4. Preparación de soluciones.	62
3.1.5. Preparación de la muestra biológica.	65
3.2. Validación del método analítico.	68
3.2.1. Selectividad.	68
3.2.2. Linearidad.	68
3.2.3. Repetibilidad.	69
3.2.4. Exactitud.	69
3.2.5. Concentración mínima cuantificable.	70
3.2.6. Repetibilidad en diferentes días.	70
3.2.7. Estabilidad de las muestras.	70
3.3. Relación de niveles de albendazol y/o sulfóxido de albendazol entre líquido cefalorraquídeo y plasma.	71
3.4. Estudio de farmacocinética	73
3.5. Niveles en el estado estacionario e influencia de la dexametasona sobre los niveles plasmáticos de albendazol y/o sulfóxido de albendazol en el estado estacionario.	75

## CAPITULO IV.

### Resultados.

4.1. Validación del método analítico para la cuantificación de albendazol y sulfóxido albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	76
4.1.1. Selectividad.	76
4.1.2. Linearidad.	78
4.1.3. Repetibilidad.	78
4.1.4. Exactitud.	85
4.1.5. Concentración mínima cuantificable.	85
4.1.6. Estabilidad de las muestras plasmáticas.	85
4.1.7. Repetibilidad en diferentes días.	86
4.2. Relación de niveles de albendazol y/o sulfóxido de albendazol entre líquido cefalorraquídeo y plasma.	92
4.3 Estudio de farmacocinética.	93
4.4. Niveles en el estado estacionario e influencia de la dexametasona sobre los niveles plasmáticos de albendazol y/o sulfóxido de albendazol en el estado estacionario.	97

## CAPITULO V.

### Discusión de resultados.

5.1. Validación del método analítico para la cuantificación de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	109
5.1.1. Selectividad.	110
5.1.2. Linealidad.	111
5.1.3. Repetibilidad.	111
5.1.4. Exactitud.	112
5.1.5. Concentración mínima cuantificable.	114
5.1.6. Estabilidad de las muestras plasmáticas.	114
5.2 Relación de niveles de albendazol y/o sulfóxido de albendazol entre líquido cefalorraquídeo y plasma.	117
5.3. Estudio de farmacocinética.	119
5.4. Niveles en el estado estacionario e influencia de la dexametasona sobre los niveles plasmáticos de albendazol y/o sulfóxido de albendazol en el estado estacionario.	129

**CAPITULO VI**

**Conclusiones.**

**131**

**Bibliografía.**

**134**

**Apéndices.**



LISTA DE TABLAS.

tabla.	pag.
II.1 Espectro de actividad del albendazol compartivamente con otros antihelmínticos.	20
II.2 Parásitos tisulares de especies animales en los que ha mostrado efectividad el albendazol.	21
II.3 Efectividad del albendazol en el tratamiento de la neurocisticercosis.	26
II.4 Parámetros farmacocinéticos para sulfóxido de albendazol en 10 voluntarios sanos, después de una dosis única de 400 mg. de albendazol.	42
II.5 Parámetros farmacocinéticos para sulfóxido de albendazol en 10 voluntarios sanos, después de una dosis única de 400 mg. de albendazol en diferentes formas farmacéuticas.	42
III.1 Diluciones utilizadas para la preparación de la curva patrón en metanol.	63
III.2 Preparación de la curva de calibración en plasma.	64
III.3 Características físicas de los pacientes. Relación Líquido cefalorraquídeo/plasma.	72
III.4 Características físicas de los pacientes. Estudio de farmacocinética.	74

IV.1 Linearidad del método para la cuantificación de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	79
IV.2 Linearidad del método para la cuantificación de sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	80
IV.3 Precisión del método para la cuantificación de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	83
IV.4 Precisión del método para la cuantificación de sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	84
IV.5 Exactitud del método para la cuantificación de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	85
IV.6 Exactitud del método para la cuantificación de sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	
IV.7 Estabilidad de las muestras de albendazol en plasma a $-4^{\circ}\text{C}$ .	88
IV.8 Estabilidad de las muestras de sulfóxido de albendazol en plasma a $-4^{\circ}\text{C}$ .	89
IV.9 Repetibilidad del método para albendazol en diferentes días.	90
IV.10 Repetibilidad del método para sulfóxido de albendazol en diferentes días.	91

IV.11 Relación de niveles de sulfóxido de albendazol entre líquido cefalorraquídeo y plasma.	92
IV.12 Criterios para la selección del modelo farmacocinético del sulfóxido de albendazol.	96
IV.13 Parámetros farmacocinéticos para sulfóxido de albendazol obtenidos después de la administración de una dosis oral de 15mg/Kg de peso de albendazol a 6 pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis.	98
IV.14 Parámetros farmacocinéticos (microconstantes de transferencia) para aquellos pacientes cuyos valores se ajustaron a un modelo abierto de dos compartimientos.	99
IV.15 Tiempo medio de residencia para el sulfóxido de albendazol obtenido en 6 pacientes participantes en el estudio de farmacocinética.	100
IV.16 Pacientes en los cuales el albendazol fue detectable y/o cuantificable.	101
IV.17 Niveles plasmáticos obtenidos después de la administración de 1) albendazol sólo. (días 7 y 8) y 2) albendazol con dexametasona (días 13 y 14).	102
V.1 Repetibilidad del método entre días para el albendazol. (análisis de varianza).	113

V.2 Repetibilidad del método entre días para el sulfóxido de albendazol.(análisis de varianza).	113
V.3 Estabilidad de las muestras de albendazol en plasma a -4°C.(análisis de varianza).	115
V.4 Estabilidad de las muestras de sulfóxido de albendazol en plasma a -4°C. (análisis de varianza).	116

LISTA DE FIGURAS.

fig.		pag.
2.1	Ciclo biológico de la taenia solium.	6
2.2	Fórmula desarrollada del albendazol.	17
2.3	Metabolismo del albendazol en diferentes especies animales.	49
2.4	Perfil metabólico del albendazol en el hombre.	50
3.1	Esquema general de trabajo.	59
3.2	Esquema del método analítico desarrollado.	67
4.1	Cromatogramas típicos en el análisis de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.	77
4.2	Linealidad del método analítico para la cuantificación de albendazol .	81
4.3	Linealidad del método para la cuantificación de sulfóxido de albendazol.	82
4.4	Perfil farmacocinético para sulfóxido de albendazol en tres pacientes participantes.	84
4.5	Pacientes que presentaron doble pico.	95

4.6 Niveles de sulfóxido de albendazol en el estado estacionario para los 6 pacientes participantes.	103
4.7 Influencia de la dexametasona. Niveles plasmáticos de DGV.	104
4.8 Influencia de la dexametasona. Niveles plasmáticos de RPR.	105
4.9 Influencia de la dexametasona. Niveles plasmáticos de GAD.	106
4.10 Influencia de la dexametasona. Niveles plasmáticos de NTA.	107
4.11 Influencia de la dexametasona. Niveles plasmáticos de GFM.	108

## I. INTRODUCCION

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria que con mayor frecuencia afecta al sistema nervioso central, ocasionando un cuadro clínico pleomorfo y variable en cuanto a sus características y pronóstico.

La neurocisticercosis (NCC) afecta con mayor frecuencia a comunidades con condiciones higiénicas deficientes y representa un serio problema de salud pública para los países en desarrollo y aún para aquellos países industrializados que reciben una gran afluencia de inmigrantes provenientes de áreas endémicas.

Es difícil precisar la frecuencia de la NCC en áreas endémicas, ya que su diagnóstico sólo puede ser confirmado mediante tomografía axial computarizada y análisis de líquido cefalorraquídeo, por lo que existe un gran número de casos que permanecen sin diagnosticarse. A través de autopsias practicadas en hospitales generales, se ha determinado en estas áreas una incidencia del 3.6 % .

En nuestro país , la incidencia de la enfermedad y las grandes pérdidas económicas que representa han estimulado un interés creciente en aspectos multidisciplinarios sobre investigación en esta parasitosis tendientes a establecer un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado .

Desde hace muchos años , en un intento de curar la cisticercosis cerebral se han empleado diversos procedimientos terapéuticos , como por ejemplo el uso de corticoesteroides, la extirpación quirúrgica cuando la localización de los quistes lo permite, o bien diferentes técnicas de derivación de líquido cefalorraquídeo intraventricular . Algunos fármacos antiparasitarios estudiados : dietilcarbamazina, metrifonato, mebendazol, flubendazol, no demostraron eficacia en el tratamiento de la NCC. No fué hasta 1980 cuando aparecieron las primeras publicaciones sobre la utilidad del praziquantel en el tratamiento de este padecimiento. Investigaciones posteriores de Escobedo y colaboradores demostraron ,en 1987, la efectividad clínica del albendazol en la NCC.

El albendazol es un antihelmíntico de amplio espectro , de efectividad demostrada contra nemátodos, tremátodos y céstodos, es ampliamente utilizado en medicina veterinaria . En humanos se ha utilizado en el tratamiento de helmintiasis intestinales con buenos resultados..



Debido al escaso conocimiento acerca de su comportamiento farmacocinético en humanos, tanto la dosis, como el intervalo de dosificación y la duración de la terapia para el tratamiento de la NCC han sido establecidos empíricamente, por lo que es de gran importancia contar con mayor información biofarmacéutica acerca de este fármaco, con el fin de garantizar una terapia segura y efectiva..

En base a lo anteriormente mencionado , se desarrolló el presente trabajo cuyos objetivos fueron:

- Desarrollar un método analítico sensible y selectivo para la cuantificación de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma y líquido cefalorraquídeo.
- Confirmar el paso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica y determinar las concentraciones en líquido cefalorraquídeo.
- Caracterizar la farmacocinética del albendazol en pacientes con NCC .
- Determinar los niveles de albendazol en el estado estacionario, en el régimen de dosificación establecido en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).
- Determinar la posible interacción entre albendazol y dexametasona.

## II. GENERALIDADES

### 2.1 Cisticercosis.

La cisticercosis es una enfermedad que se produce cuando el hombre se convierte en el huésped intermediario del céstodo taenia solium al infestarse con su forma larvaria denominada cisticerco. Su elevada frecuencia y la predilección de los parásitos por alojarse en el sistema nervioso hacen de la neurocisticercosis (NCC) una de las patologías más frecuentes de la práctica neurológica, por lo cual es necesario tomar medidas destinadas a controlar su propagación y facilitar el diagnóstico y tratamiento oportunos. Los avances recientes al respecto han aumentado el conocimiento acerca de esta entidad y han cambiado su pronóstico; sin embargo las secuelas neurológicas y la elevada tasa de mortalidad reportada en algunas formas de NCC aún son preocupantes.

La frecuencia de la NCC es variable y se encuentra íntimamente relacionada con factores económicos y socioculturales. En América Latina, así como en otros países en desarrollo de Asia y África la NCC siempre ha sido endémica llegando a alcanzar 3.6 % de la población total representando un serio problema de salud pública.(1).

### 2.1.1 Ciclo biológico del parásito.

El ciclo biológico del parásito se esquematiza en la figura 2.1. En la forma usual de transmisión, el ser humano porta en el intestino a la taenia solium adulta, y es el único huésped definitivo de dicho céstodo, la taenia adulta elimina diariamente proglótides grávidos que contienen aproximadamente 50,000 huevecillos cada uno, estos huevecillos contaminan al cerdo (huésped intermediario), cuando éste es alimentado con excretas humanas y así desarrolla cisticercosis muscular y cerebral.(1). Cuando el hombre ingiere carne de cerdo mal cocida infestada con cisticercos, en el intestino éstos se evaginan y se fijan a la mucosa intestinal con ganchos y ventosas, dos o tres meses después, la tenia adulta eliminara proglótidos grávidos iniciando nuevamente el ciclo.(2).

Similarmente, el hombre puede convertirse en el huésped intermediario del céstodo alojando la forma larvaria (cisticerco), cuando ingiere alimentos contaminados con huevecillos de taenia solium, éstos provenientes de excretas humanas de portadores del parásito adulto. El hombre desarrolla entonces cisticercosis. (1).

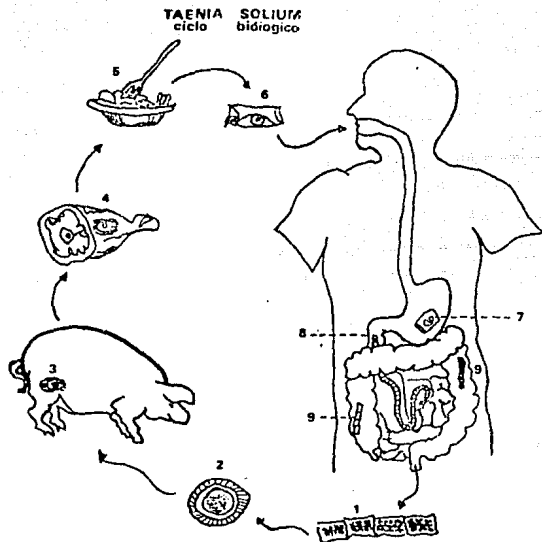


FIG.2.1 Ciclo biológico de la taenia solium.

Existen dos vías principales por las que el hombre adquiere cisticercosis; la ingesta de alimentos contaminados, especialmente verduras y frutas ó através de la vía ano-mano-boca, en individuos portadores del parásito adulto en su intestino, esta última vía es mucho menos frecuente. Una vez ingeridos los huevecillos de taenia solium, entran en contacto con el jugo gástrico; lo que favorece la liberación del embrión hexacanto u oncósfera, que atraviesa la pared intestinal y llega a la circulación sistémica donde es transportado a los tejidos del huésped.

A nivel tisular, el embrión se rodea de una membrana transformándose en el metacéstodo de la taenia solium, denominado cisticerco. Prácticamente cualquier órgano de la economía puede sufrir infestación con cisticerco, sin embargo, los más frecuentemente afectados son: ojo, músculo esquelético y sistema nervioso central. La cisticercosis extracerebral es frecuente sin embargo a excepción de la cisticercosis ocular, rara vez es sintomática y por lo tanto permanece sin diagnosticarse.(2).

## 2.1.2 Clasificación de la neurocisticercosis (NCC).

Las manifestaciones clínicas de la NCC son muy variadas y dependen en gran parte de la localización, el número de cisticercos, la respuesta inmune del huésped y las secuelas de previas infestaciones. Sotelo y colaboradores han propuesto una clasificación de la NCC en base a: 1) grado de actividad de los quistes, (representado por la presencia o ausencia de respuesta inmune del huésped) y 2) localización anatómica (parénquima cerebral, espacio subaracnoideo, sistema ventricular o médula espinal).

De acuerdo con los autores la neurocisticercosis puede clasificarse en:

### - Formas Activas

Aracnoiditis. (NCC subaracnoidea)

Hidrocefalia secundaria a inflamación meníngea.

Quistes parenquimatosos.

Infarto cerebral secundario a vasculitis.

Quistes intraventriculares.

Quistes espinales.

### - Formas inactivas.

Calcificaciones.

Hidrocefalia secundaria a fibrosis meníngea.

(3,4).

El conocimiento del estado biológico de las lesiones es de gran importancia en el manejo médico de éstos enfermos; en el caso de formas activas se puede intentar la destrucción del parásito o inhibir la inflamación tisular. En el caso de formas inactivas sólo se manejan las secuelas permanentes. (5)

### 2.1.3. Sintomatología.

Uno de los signos neurológicos más frecuente de la NCC parenquimatosa es la epilepsia, la cual se presenta hasta en un 90 % de éstos casos. En la NCC subaracnoidea o intraventricular la manifestación clínica más importante es el síndrome de cráneo hipertensivo.

El 50 % de los casos de NCC tienen formas mixtas parenquimatosa y extraparenquimatosa.

En la NCC se combinan por un lado la presencia de un elemento tisular extraño al huésped y por otro la respuesta inmune a ese tejido extraño. Estos dos factores tienen un alto grado de variabilidad de un individuo a otro.

El número de cisticercos puede variar desde uno aislado hasta varios cientos en casos extremos; así mismo la respuesta inflamatoria del huésped va desde la tolerancia inmune al parásito hasta inflamación, exudado y fibrosis de gran intensidad, las cuales producen más alteraciones neurológicas que el parásito mismo.

Debido al pleomorfismo sintomático de la NCC no es posible basar el diagnóstico sólo clínicamente, es necesario la tomografía axial computarizada y el análisis de líquido cefalorraquídeo.(5)

#### 2.1.4. Tratamiento.

La localización y viabilidad de los quistes así como el grado de respuesta inmune al parásito va a influir en la terapia, así pues en el caso de la NCC parenquimatosa se debe considerar si se trata de calcificaciones las cuales representan secuelas de la infestación previa y no deben recibir terapia específica con fármacos anticisticercosos, sin embargo el tratamiento sintomático con fármacos antiepilépticos es necesario cuando las calcificaciones se asocian con convulsiones.(3).



Cuando son cisticercos viables, en equilibrio inmune con el huésped, los pacientes se ven beneficiados con el tratamiento específico con fármacos anticisticercosos. Durante la terapia con estos fármacos suelen presentarse cefalea, náuseas y convulsiones, estos efectos están relacionados con la respuesta inflamatoria ocasionada por la destrucción del parásito.

En el caso de los quistes con intensa reacción inflamatoria, ésta representa una fase encefalítica aguda del parénquima, en la cual, el sistema inmune del huésped reacciona contra el parásito. Algunos de estos quistes llegan a presentar remisión espontánea en pocos meses. Es posible que la terapia específica con fármacos anticisticercosos, acelere esta remisión, sin embargo, en estos casos es de prioridad aliviar la reacción inflamatoria mediante la administración de esteroides, antes de intentar la terapia específica.(3).

La NCC subaracnoidea activa, siempre está asociada con cambios inflamatorios en el líquido cefalorraquídeo (CFR) y reacciones inmunológicas a cisticercos positivas. En cambio en las formas inactivas se encuentra un líquido cefalorraquídeo normal y las reacciones inmunológicas a los cisticercos suelen ser negativas.

Los pacientes con NCC subaracnoidea activa , siempre presentan aracnoiditis y como consecuencia a ésta, hidrocefalea y múltiples infartos cerebrales secundarios a la inflamación de pequeñas arterias. La prioridad de estos casos es aliviar la hidrocefalea mediante la instalación de válvulas, antes de intentar tratamiento específico con fármacos anticisticercosos. La efectividad de estos fármacos en este tipo de NCC es menos claro, pero en algunos pacientes se ha observado remisión.

En casos de NCC subaracnoidea inactiva, no se justifica el uso de terapia específica anticisticercosa. Unicamente se recomienda el manejo de la secuelas.(3)

En la NCC Intraventricular. la hidrocefalea es una consecuencia secundaria a la obstrucción del líquido CFR y nuevamente la prioridad es aliviar la hidrocefalea, mediante la instalación de válvulas. La terapia anticisticercosa no ha resultado eficaz en estos casos, donde se recomienda extirpación quirúrgica del quiste. (3)

En la NCC Espinal. la terapia específica con fármacos anticisticercosos es recomendada en casos de formas activas. En los casos donde resulte factible, se recomienda la extirpación quirúrgica.(3)

### 2.1.5 Terapia específica de la NCC.

Hasta fechas recientes la NCC no tenía un tratamiento farmacológico específico, las alternativas de la parasitosis eran la cirugía y el tratamiento sintomático. El praziquantel (PZQ) es una isoquinolina que se utiliza desde 1980 en el tratamiento de la NCC humana. Inicialmente su efectividad fue comprobada por Robles y Chavarria en un paciente con NCC (6). Posteriormente en 1984 se realizó un estudio controlado con 26 pacientes con NCC parenquimatosa, quienes fueron sometidos a un tratamiento de 50 mg/Kg diarios divididos en tres tomas, durante 15 días, encontrando que de un número total de 152 lesiones al iniciar el tratamiento, tres meses después había 51. (7).

En 1985 en un estudio realizado con 35 pacientes se encontró que un 91 % de los pacientes con NCC parenquimatosa mejoraron después de la administración de praziquantel (PZQ). En el 54 % de los casos todos los quistes desaparecieron, en el resto de los casos algunos quistes persistieron. En los casos con aracnoiditis cisticercosas solo un 47 % de los pacientes presentaron remisión el resto continuó con meningitis crónica. (8).

El albendazol un fármaco del grupo de los benzimidazoles, es un antihelmíntico de amplio espectro, que además tiene la característica de presentar actividad generalizada contra varios parásitos tisulares.(9).

En 1987 se evaluó la efectividad de este fármaco en el tratamiento de la NCC parenquimatosa, 7 pacientes con esta forma de NCC fueron tratados con albendazol, en un régimen de dosificación de 15 mg/ Kg de peso / día, durante un mes, en este estudio se observó un 86 % de remisión de lesiones tres meses después de haber terminado el tratamiento. (10)

En un estudio comparativo de efectividad entre el albendazol (ABZ) y el PZQ realizado con 25 pacientes; 10 tratados con ABZ y 10 tratados con PZQ y 5 como controles, se encontró un 76 % de remisión de quistes para el ABZ y un 73 % para el PZQ, concluyendo que la eficacia de ambos fármacos es equivalente para el tratamiento de la NCC parenquimatosa.(11)

## 2.1.6. Terapia no específica de la NCC.

Como se mencionó anteriormente la epilepsia es una manifestación clínica frecuente en la NCC, y debe ser tratada con fármacos antiepilépticos, aún en caso de la eliminación del parásito química o quirúrgica, el foco epiléptico puede persistir como una secuela de la NCC, por lo que el tratamiento de la epilepsia puede llegar a ser permanente. (5).

Durante los primeros días de tratamiento con ABZ ó PZQ, muchos pacientes presentan cefalea, vómitos y exacerbación de crisis convulsivas, estos efectos pueden ser tratados con analgésicos, antieméticos, anticonvulsivantes y esteroides. (10,1).

Existe controversia en cuanto a la administración de esteroides y fármacos anticisticercosos, se plantea que es necesario que ésta sea simultánea con el objeto de prevenir las reacciones inflamatorias provocadas en el tratamiento con fármacos anticisticercosos.(12). Otros autores recomiendan que la administración de esteroides se reserve para aquellos casos en que la reacción inflamatoria sea severa, debido a que se ha encontrado una disminución del 50 % en los niveles plasmáticos de PZQ cuando éste se administró simultáneamente con dexametasona (13).

A pesar de no conocer la concentración efectiva para el tratamiento de la cisticercosis la disminución de los niveles plasmáticos de PZQ podría tener repercusión en la efectividad del fármaco ya que sólo una pequeña proporción de la concentración plasmática es capaz de alcanzar el líquido CFR.

No existen reportes previos sobre el efecto que los esteroides puedan tener sobre los niveles plasmáticos del ABZ.

#### 2.1.7. Medidas preventivas.

Manejo higiénico de excretas y tratamiento a los portadores de taenia solium.(14).

## 2.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

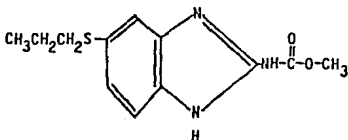
Albendazol,  
metil-5-propiltio-1-H-benzimidazol-2-il- carbamato.

Fórmula condensada:



Fórmula estructural (fig 2.2):

FIGURA 2.1



Peso molecular: 265.342

Descripción: Polvo blanco amorfo

Punto de fusión: 208-210°C.

Solubilidad:

Insoluble en agua.

Soluble en dimetil sulfóxido y ácido acético.

Soluble en ácidos y bases fuertes.

Puede reprecipitar al enfriar ó neutralizar.

La adición de cosolventes incrementa su solubilidad.

Estabilidad:

El albendazol es estable a temperatura ambiente.

(15).

## 2.3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

### 2.3.1 Usos veterinarios.

El albendazol es un antihelmíntico de amplio espectro, con actividad contra tremátodos, céstodos y nemátodos del ganado vacuno, ovino, caballar y porcino, así como en gallinas, ratas y ratones. Se encuentra en el grupo de los benzimidazoles junto con el tiabendazol, cabendazol, parabendazol, mebendazol, flubendazol, oxibendazol, fenbendazol y oxfendazol; siendo el único del grupo eficaz en la eliminación de toda clase de parásitos en los rumiantes, es decir, nemátodos y céstodos gastrointestinales, lombrices pulmonares y fasciolas hepáticas.

En el ganado lanar, dosis de 5 mg/Kg son capaces de eliminar hasta un 99 % de parásitos adultos de *Haemonchus contortus*, *nematodiruspathiger*, *ostertagia*, *trichostrongylus gaigeria*, *oesophagostomun* y *Chabertia*. La dosis de 2.5 mg/Kg elimina más de un 99% de los parásitos jóvenes a excepción de los estadios L3 y L4 de *oesophagostomun*, que son menos sensibles. Esta misma dosis logra también la eliminación del 97 % de *dictyocaulus* adultos y el 87 % de estadios jóvenes. Por otro lado, una dosis de 5 mg/Kg es eficaz en la eliminación del 95 % de adultos de *fasciola* hepática.



En el ganado vacuno, la dosis de 5 mg/Kg es eficaz frente a los principales parásitos gastrointestinales en un 95 %, sin embargo para trichuris sólo es del 20 % . Administrando dosis de 5 mg/Kg desaparece el 99 % de larvas de los nemátodos gastrointestinales más comunes. Una dosis de 2.5 mg/Kg elimina hasta un 99 % de Moniezia expansa, pero se requieren dosis de unos 15 mg/Kg para destruir un 90 % de fascioloides adultos y jóvenes. (16).

En base a lo anteriormente expuesto el albendazol es uno de los antihelmínticos más usados en medicina veterinaria. En la tabla II.1 se presenta, la actividad del albendazol en el ganado, comparativamente con otros antihelmínticos conocidos.

TABLA II.1

Espectro de actividad del ABZ comparativamente con otros antihelmínticos.

FARMACO	NEMATODOS GASTRICOS E INTESTINALES.	OSTERTAGIA DEL GANADO TIPO II.	GUSANOS PULMONARES	TENIAS	TREMATODO HEPATICOS.
Albendazol	_____				
Tiabendazol	_____				
Mebendazol	_____		_____		
Levamisol	_____		_____		
Pirantel	_____				

(C).

Muchos de los antihelmínticos conocidos son bien tolerados y con efectos tóxicos mínimos este hecho está estrechamente relacionado a su baja absorción. Para parásitos intestinales la baja absorción no afecta la efectividad del fármaco, pues expone al parásito a altas concentraciones a nivel intestinal, sin embargo las formas parasitarias extraintestinales no son vulnerables a estos fármacos en donde resultan ineficaces.

El albendazol ha mostrado efectividad contra parásitos tisulares de diferentes especies animales. La tabla II.2 resume algunos ejemplos.

TABLA II.2

Parásitos tisulares de especies animales en los que ha mostrado efectividad el albendazol.

PARASITO.	LOCALIZACION SISTEMICA	ESPECIE ANIMAL.
Dictyocaulos sp.	Ganglios linfáticos (larvas) Bronquios (adultos).	Rumiantes.
Capillaria plica.	Pared de vejiga urinaria.	Perros.
Capillaria aerophila.	Traquea y bronquios	Perros.
Stephanurus dentatus.	Grasa perirrenal (adultos). Parénquima hepático (larvas).	Cerdos.
Strongylus vulgaris.	Pared de arteria mesentérica (larvas).	Caballos.
Filaroides hirti.	Pulmones.	Perros.

( 9 )

### 2.3.2 Usos en humanos.

El albendazol, fue introducido a medicina humana en 1979 bajo el nombre comercial de Zentel. Se han realizado Numerosos ensayos clínicos en todo el mundo para determinar la actividad del fármaco en las helmintiasis humanas.

La actividad frente a: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichura*, *Ancylostoma* y *Enterobius vermicularis* ( parasitosis frecuentes en el humano) ha sido evaluada en América Latina, Africa, Asia y Europa; en población adulta y en niños. (17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35). Los resultados de estas investigaciones coinciden en que se trata de un fármaco polivalente y bien tolerado, en dosis única de 400 mg. En el tratamiento de *Strongyloides stercoralis* se recomienda la dosis durante tres días consecutivos (17,26). Algunos autores sugieren, repetir el tratamiento tres días consecutivos en el caso de parasitosis por *Trichuris trichura* (17,18,19,21) , ya que este parásito es relativamente resistente a los antiparasitarios. Para la *Hymenolepis nana* el tratamiento con albendazol en dosis única de 400 mg o repetida 3 días consecutivos resulta ineficáz (18,19,34). En este caso se propone un régimen de dosificación más proplongado ya que la tolerancia del fármaco lo permite. (18,22).

En población infantil se han probado distintas posologías: Dosis única de 400 mg (18,29,24,31,34), 100 mg cada 12 horas un sólo día (20,22), 200 mg cada 12 horas un sólo día (20 y 21) o bien una dosis única de 200 mg (25,27,32). En estos regímenes de dosificación el albendazol fue bien tolerado con baja incidencia de efectos adversos, sin embargo, la dosis de 200 mg por día en los niños resulta en una menor eficacia del fármaco. Con estos resultados y observando la excelente tolerancia al fármaco, se recomienda que en niños y adultos se utilice la dosis de 400 mg en una sólo toma (23).

En niños menores de 2 años la administración de una dosis única de 200 mg de ABZ (suspensión) fué efectiva y segura.(35).

### 2.3.3 Efectividad del albendazol en parasitosis tisulares en el hombre.

La hidatidosis, es una parasitosis tisular producida por la forma larvaria del céstodo echinococcus granulosus, los huéspedes definitivos de éste céstodo son los cánidos, que eliminan junto con sus materias fecales huevecillos, que es la forma infectante tanto para el animal como para el hombre.

La hidatidosis es habitualmente una zoonosis del ganado lanar, el hombre se infecta accidentalmente. La enfermedad es prevalente en zonas donde la ganadería constituye una de sus principales actividades. Se caracteriza por el desarrollo de quistes hidatídicos principalmente en hígado, pulmones o médula ósea, éstos pueden medir desde 250 micras hasta 20 cm o más de diámetro después de algunos años. La implantación del embrión y el desarrollo de la larva en los diferentes tejidos del huésped, se acompaña de una reacción inflamatoria que tiende a encapsular al parásito. La sintomatología, depende de la localización, el tamaño y el número de quistes. (2).

El albendazol ha sido utilizado en la hidatidosis con buenos resultados en algunos casos (36,37,38,39, 40, 41). Sin embargo se plantea la dificultad para evaluar la efectividad del fármaco, dado que puede existir remisión espontánea ó el caso de encontrarse frente a quistes no viables (36), así mismo existen reportes de fracaso terapéutico del albendazol en la hidatidosis (42,43). No obstante, en la mayoría de los casos de hidatidosis tratados con albendazol, los pacientes han presentado una respuesta favorable, tal como disminución del tamaño del quiste o desaparición del mismo. (36,37,38,39).

Para quistes hidatídicos en el SNC, existen algunos casos en médula ósea (38) y un caso con hidatidosis cerebral múltiple (41), que fueron tratados con éxito con el albendazol.

En algunas investigaciones realizadas *in vitro* e *in vivo* para establecer el efecto del fármaco sobre el quiste, se encontró que el sulfóxido de albendazol (metabolito del albendazol), difunde libremente a través de las membranas del quiste (40), y por otra parte que tiene actividad escolicida (44,45).

El uso del albendazol en la NCC es reciente. En 1987 aparece un reporte de investigación clínica (10) de 7 pacientes con NCC parónquimatosa los cuales fueron tratados con albendazol en un régimen de 15 mg/Kg/día durante un mes, obteniendo un 86 % de remisión total de quistes. Estos autores concluyen que el albendazol es altamente efectivo en esta parasitosis tisular. En la tabla II.3 se reproducen los resultados de la investigación, en ésta se observa que en 3 casos se obtuvo una remisión del 100 % y en el resto de los pacientes una disminución importante en el número de cisticercos.

TABLA II. 3

EFFECTIVIDAD DEL ALBENDAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA NEUROCISTICERCOSIS.

Paciente	No de quistes antes trat.	No de quistes 3 meses después de trat.	% de Remisión.
1	6	3	50
2	80	1	99
3	30	15	50
4	14	0	100
5	1	0	100
6	13	0	100
7	13	3	77

media aritmética 86 %.

En Brasil, 40 pacientes con NCC fueron tratados con ABZ; de los cuales el 80 % mejoraron, el 10 % permanecieron en iguales condiciones y 10 % murieron, cabe señalar aquí que los pacientes más beneficiados fueron aquellos con formas de NCC más benignas y bajo un esquema de dosificación de 15 a 30 mg /Kg/ día. (46).



El flubendazol también ha sido utilizado en la NCC, sin embargo, la escasa absorción de este fármaco (menos del 20 %), explica la falta de efectos sistémicos aún en dosis altas. (47).

#### 2.4. TOXICOLOGIA.

##### 2.4.1. Toxicidad aguda.

La administración IV de una dosis de ABZ no produce efectos tóxicos con dosis hasta de 200 mg/Kg en ratones y de 150 mg/kg en ratas. Dosis más altas provocan convulsiones.

La administración oral a ratones no produce la muerte hasta dosis de 5000 mg/kg. En hamsters la DL50 fue mayor a 10,000 mg/Kg (oralmente), en ratas fue de 1500 mg/Kg.

##### 2.4.2. Dosis repetidas.

###### Ratas.

La administración oral de 4 a 16 mg/kg/día en ratas durante 4 semanas, se presentó ligera anemia y leucopenia transitoria.

En la administración oral de 48 a 168 mg/Kg/día por el mismo periodo de tiempo se presentó: anemia, leucopenia, pérdida de peso, inflamación y hemorragia nasal, hipoplasia de médula ósea y capas seminales. Los síntomas fueron reversibles al suspender el tratamiento. Algunos animales murieron y en éstos se observó crecimiento de glándulas suprarrenales, aumento de peso del hígado y reducción en la relación tamaño/peso de testículos y ovarios. En ratas sobrevivientes el peso testicular se restableció 4 semanas después del estudio.

En la dosis de 168 mg/Kg/día todos los animales murieron en un periodo de tres semanas .

La administración diaria de albendazol a grupos de 40 ratas durante tres meses a las dosis de 2, 10 y 30 mg/Kg/día, no presentó efectos tóxicos atribuibles al ABZ en esas dosis.

La administración crónica en ratas se realizó a dosis de 1, 2.5, 3, 5, 7 y 20 mg/Kg/día. Se efectuó evaluación hematológica, química clínica y urianálisis en todas las ratas a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses y pruebas hematológicas adicionales a los 4, 5 y 8 meses, a las ratas con la dosis de 20 mg/Kg/día , después de 8 meses las pruebas hematológicas adicionales se realizaron bimestralmente.

Después de un año de tratamiento se sacrificaron grupos de 10 animales de cada sexo, el resto fue sacrificado a los 28 meses.

A las dosis de 1, 2.5, 3, 5 y 7 mg/Kg/día, no se observaron efectos atribuibles al ABZ, en cuanto a mortalidad, peso corporal, consumo de alimento y parámetros de reproducción.

A la dosis de 20 mg/Kg/día se presentaron efectos a los 8 meses de tratamiento, observandose un índice de mortalidad más alto en machos. El promedio de la cuenta leucocitaria (neutrófilos segmentados) se redujo entre los 22 y los 24 meses en machos y entre 24 y 28 meses en las hembras.

Un incremento en la fosfatasa alcalina se observó en machos a los 3 meses. En hembras los niveles de colesterol se incrementaron a los 3, 6, 12, 18, 24 meses y hasta el final, en machos este aumento se presentó a los 3 y 12 meses.

No se observaron cambios en el peso del hígado sin embargo el examen microscópico demostró cambios grasos en los animales sacrificados a los 12 meses en 8 de 15 machos y 1 de 20 hembras, el mismo efecto se observó en 3 machos y 3 hembras al final del estudio.

En cuanto a la fertilidad, la administración oral de ABZ a ratas a dosis de 30 mg/Kg/día durante 60 días antes del apareamiento, no presentó efectos en el rendimiento copulatorio ni sobre su fertilidad.

Se realizaron estudios prenatales en ratas hembras administrando entre el día 8 y 15 de gestación dosis de 0.5, 2, 5, 10 y 30 mg/Kg/ día, los animales fueron sacrificados el día 20 y sus contenidos uterinos expuestos.

La ganancia en peso promedio de las madres a la dosis de 30 mg/Kg/día fue ligeramente inferior a la de los controles: El número de cuerpos lúteos y sitios de implantación fue semejante al de los grupos control. La incidencia de resorción de fetos fue mayor en el grupo de 30 mg/Kg/día que en el grupo control y en consecuencia también fue menor el número de fetos viables y sus pesos. En dosis menores estos parámetros fueron comparables con los controles.

A las dosis de 0.5, 2 <sup>1</sup>/<sub>2</sub> y 5 mg/Kg/día no se observaron efectos tóxicos o teratogénicos, a 10 mg/Kg/día se presentó embriotoxicidad y teratogenicidad.

En un estudio en el cual se administró ABZ y 8 de sus metabolitos por vía oral entre el día 8 y 15 de gestación, las ratas se sacrificaron el día 21 encontrándose que el ABZ es embrioletal, teratogénico y embriotóxico a dosis mayores de 6 mg/Kg/día. El sulfóxido de albendazol exhibe efectos similares a las mismas dosis. Malformaciones externas y esqueléticas del feto se observaron con ambos compuestos. Ninguno de los otros metabolitos presentó estos efectos.

En un estudio complementario se inhibió la oxidación microsomal con SKF-525-A (dietilamino difenilvalerato) , administrando el inhibidor a ratas gestantes que recibían ABZ ó ABZSO, una hora antes que el compuesto prueba y cinco horas después. Se encontró que el SKF525-A suprime completamente el efecto del ABZ a 10.6 mg/Kg/día ,dosis a la que fue embriotóxico cuando se administró sólo. Por otra parte el efecto del ABZSO no fue potenciado por el SKF-525-A, observandose más bien una ligera disminución en la embrioletalidad y en las anomalías esqueléticas registradas. Estudio perinatales , con dosis de 30,75 y 150 ppm de ABZ en la dieta a grupos de 12 machos y 24 hembras durante 64 días antes de aparear y continuando así por tres generaciones. Entre 1.5 y 15 mg/Kg/día no se observaron efectos relacionados al fármaco en cuanto a: eficiencia de la copulación, índices de gestación o fertilidad, viabilidad de la descendencia al parto, sobrevivencia de las crías o distribución de sexo de las crías. A las dosis más altas se observó un ligero incremento en la longitud de la gestación, disminución en la supervivencia de las crías en la primera camada y una ligera disminución en el peso de las crías comparando con las control.

Un segundo estudio realizado en grupos de 25 ratas entre el día 16 y 20 de gestación y del día 16 hasta la lactancia, las cuales recibieron dosis de 5, 20 ó 40 mg/Kg/día oralmente. mostrando que a las dosis de 5 y 20 mg/ Kg/día no se presentaron efectos relacionados al tratamiento. A 40 mg/Kg/día existió una disminución estadísticamente significativa en cuanto al peso promedio de las crías y supervivencia durante la lactancia. Varias malformaciones fueron observadas en las crías muertas durante la lactancia, tales como pulmones y riñones pequeños. En las madres a esta dosis se observó una disminución en la ganancia de peso durante la lactancia. (15,48).

#### Ratones.

En esta especie el ABZ fue administrado en dosis de 200, 400, 800 y 1600 mg/Kg/día durante un periodo de tres meses, en grupos de 10 machos y 10 hembras. En la dosis más alta 5 machos y todas las hembras murieron. A 800 mg/Kg/día un macho murió. En las dosis de 800 y 1600 mg/Kg/día la cuenta de eritrocitos, leucocitos y valor hematocrito disminuyeron. Se observó un incremento en el peso del hígado.

En otro estudio se administraron dosis de 5, 10, 20, 40 y 80 mg/kg/día durante tres meses a grupos de 20 ratones. Una hembra murió a la dosis de 20 mg/Kg/día, en el resto de los animales no se observaron cambios significativos en cuanto a parámetros hematológicos, peso corporal o consumo de alimento. En machos a dosis de 40 y 80 mg/Kg/día y en hembras a dosis de 80 mg/Kg/día se observó un incremento en el peso de hígado y riñón.

En un estudio de toxicidad crónica en ratones se administraron las dosis de 25, 100 y 400 mg/Kg/día con la dieta durante 25 meses a un grupo de 100 ratones, comparando los resultados con un grupo control con el mismo número de animales. Se realizó la evaluación hematológica a los 3, 6, 12 y 18 meses en todos los grupos. Todos los animales sobrevivientes fueron sacrificados a los 25 meses.

No se observaron cambios notables con respecto al grupo control en lo que se refiere a mortalidad y observación física.

A la dosis más alta se presentaron cambios hematológicos , como: disminución en la cuenta promedio de eritrocitos e incremento en la cuenta promedio de plaquetas, efectos más notables en las hembras. Las necropsias revelaron que a dosis altas en los machos se presenta flacidez y/o disminución en el tamaño de los testículos con respecto a los controles y degeneración del epitelio germinal. Igualmente a dosis altas se observó tanto en machos como en hembras, vacuolación de hepatocitos centrilobulares.

Se realizaron estudios prenatales en ratones, administrando dosis de 2, 5, 10 y 30 mg/Kg/día de ABZ , entre el día 6 y 15 de gestación. No se encontraron diferencias con respecto al grupo control en cuanto a : ganancia de peso corporal de las madres, número promedio de cuerpos lúteos, sitios de implantación, fetos viables y peso fetal promedio. La camada total de una hembra, que recibió una dosis baja, nació muerta (10 fetos) lo cual contribuyó para encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a fetos vivos, muertos y reabsorbidos. La frecuencia de fetos con deformaciones esqueléticas y de tejidos blandos fue comparable entre los grupos experimental y control.(15,48).



## Perros.

En perros (raza beagle, grupos de 4 machos y 4 hembras) a una dosis oral de 4 a 16 mg/Kg /día durante 4 semanas, no se presentaron efectos tóxicos, en dosis de 48 mg/kg/día durante 4 semanas, un macho presentó diarrea y una hembra emesis. Se observó pérdida de peso y apetito y un caso de leucopenia. A 168 mg/Kg/día durante 4 semanas; un macho y las 4 hembras murieron en la primera semana. En los tres machos restantes disminuyó el peso testicular después de las cuatro semanas.

A partir de la dosis de 16 mg/Kg/día se obtuvo un incremento en los niveles de fosfatasa alcalina. El límite de toxicidad en esta especie animal fué de 48 mg / Kg/día.

En la administración diaria de ABZ a grupos de 4 hembras y 4 machos durante tres meses a las dosis de 2, 10 y 30 mg/Kg/día, no se observaron efectos atribuibles al ABZ, excepto una disminución en la actividad de la colinesterasa eritrocítica en machos a dosis de 30 mg/Kg/día.

En otro estudio en el que se administraron 5, 30 y 60 mg/Kg/día a grupos de 6 machos y 6 hembras por un período de 6 meses, se encontró que a 5 mg/Kg/día una hembra, presentó una pequeña disminución en el peso del riñón y un macho una disminución en el peso promedio testicular. A 30 mg /Kg/día se presentó reducción en la cuenta de leucocitos (neutrófilos).

A 60 mg/Kg/día se observó una marcada reducción en la cuenta de leucocitos (neutrófilos), así como una disminución en el promedio de hemoglobina, hematocrito y cuenta eritrocítica. En machos se presentó también incremento en el peso del hígado y del riñón y en hembras médula hipocelular en el esternón.

A pesar de que la fosfatasa alcalina aumentó en en los tres tratamientos, las demás pruebas de función hepática se mantuvieron inalteradas. (15,48).

#### Conejos.

En hembras gestantes se realizaron estudios prenatales entre los días 7 y 19 de gestación, administrando por vía oral dosis de 2, 5, 10 y 30 mg/Kg/día. El día 30 de gestación los animales se sacrificaron para exponer sus contenidos uterinos.

A la dosis de 30 mg/Kg/día el ABZ fue tóxico para la madre (5/15 murieron) y tóxico para el embrión resultando una significativa disminución en la eficiencia de la implantación, una alta incidencia de reabsorciones y un número reducido de nacimientos. 6 de 10 fetos del grupo presentaron efectos teratogénicos.

El número promedio de cuerpos lúteos, sitios de implantación, número de reabsorciones y fetos viables en los grupos recibiendo ABZ a las dosis de 2, 5, y 10 mg/Kg/día no fueron significativamente diferentes de los controles y a estas dosis no hubo evidencia de teratogenicidad. (15,48).

#### Ganado.

Dosis inferiores a 75 mg/Kg en ganado ovino, no causaron signos de toxicidad. La dosis de 75 mg/Kg resultó mortal para una oveja. La administración de dosis de 10 mg/Kg a intervalos de 10 días durante nueve sesiones no provocó efectos indeseables. A dosis de 15 mg/ Kg no se observaron efectos teratogénicos o alteraciones de la reproducción. (16).

En toros el ABZ no afectó la capacidad reproductiva cuando se administró en dosis única de 22 mg/Kg. (49).

#### 2.4.4. Efectos adversos en humanos.

Los datos acerca de la toxicidad del ABZ, en más de 10,000 pacientes que han recibido entre una y tres dosis de 400 mg de ABZ demuestran que presenta escasos efectos secundarios importantes (17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,31,32,33,34, 33,34,35,36,37 ), reportándose algunos casos de dolor epigástrico (20,24,25,31), y con menor frecuencia diarrea, vómito (24,25) y dolor de cabeza (25). En general, existe una excelente tolerancia y una baja incidencia de reacciones adversas. a las dosis mencionadas.

En el caso de los tratamientos prolongados con ABZ, requeridos en la hidatidosis, se han reportado elevación reversible de enzimas hepatocelulares, posible supresión de cuenta de células blancas por debajo de 3000 por  $\mu$ L. y hepatotoxicidad (40,50) por lo que es necesario un cuidadoso monitoreo en los pacientes tratados con albendazol. En el tratamiento de la NCC; 15 mg/Kg/día, se reportan una serie de efectos colaterales como son: cefalea, náuseas y crisis convulsivas. Estas reacciones no están condicionadas a la toxicidad del fármaco, sino por la intensa reacción inflamatoria desarrollada por el huésped ante la destrucción de los parásitos (1). En períodos de tratamiento que van desde 8 días (51) a un mes (10), no se han presentado anomalías en las pruebas sanguíneas de rutina practicadas a los pacientes.

## 2.5. MECANISMO DE ACCION.

Se han realizado varios estudios in vitro a fin de elucidar el mecanismo de acción del ABZ. (52,53, 54). Se ha encontrado que tiene afinidad por la tubulina y se une a ésta inhibiendo su ensamble en microtúbulos, lo que conduce a una pérdida en éstos elementos en el citoplasma de las células resultando en un daño en la captación de glucosa y en una depleción de glucógeno, sin embargo no se ha encontrado una correlación adecuada entre la actividad antimicrotubular y eficacia antihelmintica, ya que aún los metabolitos inactivos han presentado actividad antimicrotubular. (53,54).

Por otra parte, el ABZ, el sulfóxido de ABZ y los metabolitos inactivos como la sulfona y la aminosulfona, así como otros benzimidazoles, inhiben la actividad de la enzima fumarato reductasa específica del parásito, la cuál cataliza una importante reacción fermentativa en muchos helmintos. Este podría ser un segundo sitio de ataque de los benzimidazoles, ya que la inhibición de la enzima no se lleva a cabo en ausencia de NADH.

Se propone que la actividad antimicrotubular lleva a la reducción de nutrientes en el parásito y esto puede conducir a una depleción de NADH, permitiendo así la inhibición de la enzima. El hecho de que los metabolitos inactivos presenten actividad tanto antimicrotubular como de inhibición de la fumarato reductasa, puede deberse al sistema in vitro empleado, ya que in vivo esos productos del metabolismo hepático no pueden acumularse en el parásito. (52).

## 2.6 FARMACOCINETICA.

En la literatura existe muy poca información acerca de la farmacocinética del ABZ y/o sus metabolitos. Los primeros trabajos realizados fueron en ovejas (55) y animales de laboratorio (56). Hasta 1990 solamente se encontraron cuatro reportes en humanos. (56,57,58,59).

### 2.6.1. Absorción.

El albendazol como tal no es detectable después de una administración oral en plasma humano (56, 57, 58,59,60), de oveja (55), ganado vacuno (61), corderos (62) y ratas (56). Ha sido detectado en pequeñas concentraciones en ganado vacuno al aumentar la sensibilidad del método, pero sin la suficiente exactitud como para determinar parámetros de absorción (63). Esto se debe a que el albendazol absorbido es rápidamente metabolizado (55,56,57,58,59,60,61,62,63), a sulfóxido de albendazol (ABZSO) y a sulfona de albendazol (ABZSO<sub>2</sub>), el ABZSO se encuentra en mayor proporción (55,56,57,58) y es un metabolito activo (36), el ABZSO alcanza su máxima concentración entre las 2 y las 4 horas en el humano (56,57,58), por lo que se asume que la absorción del albendazol es rápida (56), sin embargo existe una gran variabilidad interindividual en los niveles plasmáticos , principalmente en la concentración máxima y en el area bajo la curva . En las tablas II.4 y II.5 en las que se presentan los resultados obtenidos por Marriner y col. (57) y por Penicaut y col. (58) respectivamente , cuyos trabajos fueron realizados en voluntarios sanos.

TABLA II.4

Parámetros farmacocinéticos para ABZSO en 10 voluntarios sanos, después de una dosis oral única de 400 mg de ABZ.

	Promedio $\pm$ DS	Rango
Cp max (mcg/ml)	0.2 $\pm$ 0.15	0.04-0.55
tmax (hrs)	2.35 $\pm$ 1.0	1-4
ABC (mcg h/ml)	2.00 $\pm$ 2.77	0.42-8.95

TABLA II.5.

Parámetros farmacocinéticos para ABZSO en 10 voluntarios sanos, después de una dosis única de 400 mg de ABZ en diferentes formas farmacéuticas.

Presentación	Cp max (mcg/ml) $\pm$ DS	tmax $\pm$ DS
4 tabletas de 100 mg	0.2213 $\pm$ 0.1077	2.2 $\pm$ 0.088
2 tabletas de 200 mg	0.2408 $\pm$ 0.1270	2.4 $\pm$ 1.3
20 ml de suspensión al 2 %.	0.2494 $\pm$ 0.1497	2.15 $\pm$ 0.74



Del grupo de los benzimidazoles el ABZ es el que se absorbe en mayor proporción (56), el ABZSO alcanza una concentración plasmática máxima de 15 a 40 veces más alta que el mebendazol siendo la dosis de ABZ de 4 a 6 veces más pequeña que la del mebendazol (57), sin embargo, como los demás miembros del grupo, su baja solubilidad, ocasiona una escasa absorción (57,58,59).

En diferentes especies animales donde se administró <sup>14</sup>C-ABZ se recuperó sólo una fracción de la radiactividad en orina después de la administración oral: para ganado vacuno en un periodo de 72 horas se recupera el 59.1 % de la dosis, en ovejas en 72 horas se recupera 54.3 % de la dosis, en ratas después de 24 horas se recupera el 28.7 % de la dosis y en ratones en el mismo periodo 19.5%. ( 64).

La absorción del ABZ no ha sido determinada ya que la curva de concentración plasmática vs tiempo corresponde a su metabolito principal, el ABZSO. Dada la rapidez con que ocurre este metabolismo, se propone, que la variabilidad en los niveles plasmáticos de ABZSO se debe a diferencias en la absorción y no a diferencias en metabolismo. (57,58,62).

Marriner y col.(57) reportan un incremento en la disponibilidad sistémica del ABZ, (determinada por el area bajo la curva del ABZSO), H. Lange et al (59) confirma este dato encontrando que la biodisponibilidad relativa promedio de una dosis oral de 400 mg de ABZ al administrarse con un desayuno estándar (huevos, mantequilla, pan y café), fue de 425 % en relación a la administración en ayunas, en 6 pacientes con hidatidosis.

Los autores explican sus resultados en base a que el flujo biliar provocado por la presencia de grasa neutras en el duodeno, ocasiona un incremento en la absorción por la acción detergente que ejercen los ácidos biliares; así mismo, la disminución en el vaciamiento gástrico produce una mayor disolución del fármaco (59).

G. Prieto y col.(65), encontraron diferencias significativas en la absorción del ABZ en intestino y estómago de ratas, encontrando que su principal vía de absorción es la gástrica, siendo el intestino un segundo posible sitio de absorción para el ABZ y/o sus metabolitos. Esto puede estar relacionado con el hecho de que un retraso en vaciamiento gástrico produce niveles plasmáticos más altos.

### 2.6.2. Distribución,

Se realizó un estudio de distribución en ratas wistar a una dosis de 10 mg/Kg de  $^{14}\text{C}$ -ABZ, midiendo la radiactividad en sangre y varios tejidos. El nivel sanguíneo máximo se obtuvo a las 3 horas, y a excepción de hígado y riñones, las concentraciones en los demás órganos fueron mínimas y no pudo detectarse radiactividad después de 24 horas. A lo largo de las 72 hrs. de duración del estudio se observó persistencia de la radiactividad en intestino delgado y grueso. (56).

G. Prieto y col. (65), estudiaron la distribución del ABZ y sus metabolitos en sangre, hígado, riñón, vejiga e intestino en ratas, encontrando altas concentraciones en sangre, bilis y vejiga después de administrar el ABZ por vía gástrica. Estos autores encontraron que si se administra directamente a intestino, la concentración en hígado se eleva.

En un estudio de farmacocinética realizado en ovejas, a dosis de 10 mg/Kg de peso en suspensión, a las 20 horas se encontraron concentraciones de ABZSO y de ABZSO<sub>2</sub> superiores a las plasmáticas en el fluido abomasal. Los autores explican mediante la posibilidad de una difusión pasiva de los metabolitos al abomasum e indican que el ABZSO no solamente puede contribuir a la acción antihelmíntica en el compartimiento sistémico, sino también en el tracto gastrointestinal. (55).

En pacientes con hidatidosis ha sido posible determinar concentraciones de ABZSO en fluido quístico , bilis (57,60) , hígado y pulmón (60). Marriner (57) encontró concentraciones bajas de ABZSO en quistes y bilis, sin embargo Maulemans (60) detectó concentraciones de ABZSO en bilis aproximadamente del doble que la concentración plasmática . En la pared del quiste y en fluido quístico se detectaron concentraciones cercanas a las plasmáticas en la mayoría de los casos. En pulmón e hígado los niveles de ABZSO fueron superiores a los detectados en bilis. Los resultados de estos dos autores no concuerdan; sus diferencias pueden deberse a la metodología empleada , o bien al esquema de muestreo en cada caso. Considerando que el hígado y el pulmón son órganos frecuentemente afectados por quistes hidatídicos (hidatidosis hepática y alveolar), estos datos resultan de gran interés para la terapia de estos padecimientos. No existen datos , sobre la distribución del ABZSO a líquido cefalorraquídeo en humanos.

### 2.6.3. Metabolismo.

Como ya se había mencionado, el albendazol es extensamente metabolizado en el hombre y en diferentes especies animales por lo que no es detectable en plasma. Aún cuando el perfil total de metabolitos eliminados en orina es cualitativamente muy similar en ovejas, ganado vacuno, ratas y ratones, las proporciones encontradas difieren entre ellos. Las biotransformaciones más importantes son la oxidación a grupos alquilo y sulfuro así como la hidrólisis del carbamato. En la figura 2.3 se presentan los metabolitos encontrados en diferentes especies animales (ganado vacuno, ovejas, ratas, ratones). En extractos urinarios de rata se localizan los metabolitos A,C,E,G,I y J. En los extractos urinarios del ratón se localiza además el metabolito F. En los rumiantes se observan los metabolitos A,C,E,G,I,F , J y además los metabolitos B y H ausentes en rata y ratón. (64). El perfil metabólico del hombre es similar al de especies animales.

En humanos el principal metabolito detectado en orina es el ABZSO (C), entre los metabolitos encontrados en concentraciones pequeñas se tienen : ABZSO<sub>2</sub> (A), 2 amino sulfóxido (J), 2 amino sulfona (I) un metabolito fenólico (B), la 2 hidroxipropil sulfona (E) y muy pequeñas cantidades de 3 hidroxipropilsulfona (G). Se cree que estos últimos se eliminan como glucoronidos. (15,59). En la figura 2.4 se esquematiza el perfil metabolico del ABZ en el hombre.

Estudios in vitro con microsomas hepáticos de cerdo, ovinos, ratas, ratón y humanos (66,67,68,69,70,71), demostraron que tanto la sulfoxidación como la sulfonación ocurren en la fracción microsomal, sin embargo los sistemas enzimáticos involucrados en cada una de ellas son distintos.

En la sulfoxidación del albendazol intervienen el sistema flavin-monooxigenasa (66,67,68) y el sistema citocromo P-450 dependiente de monooxigenasa. (68). Esta sulfoxidación no ocurre en ausencia de NADPH. (66,67,68).

La conversión de ABZSO a ABZSO<sub>2</sub> es dependiente del citocromo P450c el cual es inducido por ABZ, es decir el ABZ induce su propio metabolismo via sulfonación. (70).

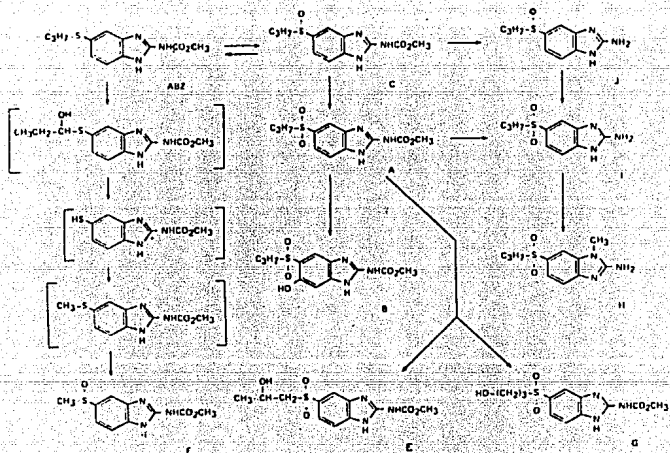


FIG. 2.3 Metabolismo del albendazol en diferentes especies animales. (64).





La exposición prolongada a ABZ, ABZSO y ABZSO<sub>2</sub> de células tumorales hepáticas humanas provoca una disminución de la proliferación celular y elevación del índice mitótico, siendo el ABZ más citotóxico que sus metabolitos. También se demostró en estos cultivos la inducción de los sistemas citocromo P448 y UDPGT por el ABZSO y en menor grado por la ABZSO<sub>2</sub>. No se cuenta con datos similares en células hepáticas humanas normales. (71).

#### 2.6.4. Eliminación.

Después del extenso metabolismo que sufre el ABZ, sus metabolitos son eliminados principalmente en orina (56,57,58). En un estudio realizado en ratas wistar, administrando <sup>14</sup>C-ABZ en dosis de 10 mg/ Kg de peso se encontró que la radiactividad se elimina casi totalmente en 5 días a través de orina y heces. El 97 % de la radiactividad encontrada se detectó durante las primeras 24 horas, el 87 % en la orina y el 13 % se recuperó en heces (56).

En un estudio realizado en ganado vacuno , el método analítico permitió cuantificar el ABZ como tal, sin embargo los parámetros vida media de eliminación (8 hrs) y constante de eliminación ( 0.1 hrs<sup>-1</sup>) se consideraron aproximados debido a los niveles tan bajos del fármaco . De estos datos los autores señalan que la vida media de eliminación del ABZ es muy semejante a la obtenida para el ABZSO y sugieren que las cinéticas de eliminación de estos dos compuestos están superpuestas en esta especie.(63).

La vida media de eliminación del ABZSO reportada en humanos es de 8.3 hrs.(58). La depuración renal de este metabolito se evaluó en cuatro voluntarios sanos encontrándose un valor promedio de 486 ml/hr. (57)

## 2.7 METODOS DE ANALISIS EN FLUIDOS BIOLOGICOS.

Existen pocos métodos reportados para el análisis de ABZ Y/O sus metabolitos en fluidos biológicos. Todos ellos utilizan cromatografía de líquidos de alta resolución, pero sus procedimientos de extracción y los sistemas cromatográficos usados difieren.

En 1979 J.A:Bogan (72) reporta un método para el análisis de diferentes benzimidazoles, que requiere 4 ml de muestra y realizar dos extracciones con 20 ml de éter, manteniendo el pH a 7.4. Utiliza una columna C18 y una fase móvil de metanol:carbonato de amonio 0.05M 85:35.

El método ha sido utilizado en algunos trabajos (55,57) con un límite de detección de 0.04 mcg/ml para el ABZ y de 0.02 mcg/ml para el ABZSO y un coeficiente de variación promedio de 4.52 %.

En 1984 Meulemans (60) desarrolla un método en el cual el ABZ y el ABZSO se extraen de la muestra biológica con acetato de etilo ajustando el pH a 7.4, la muestra se inyecta en diferentes sistemas cromatográficos según se cuantifique ABZ ó ABZSO. Para el ABZ se utiliza una columna C18, con una fase móvil de metanol:agua 65:35, con un detector de UV a 254 nm. El ABZSO se inyecta en una columna microporasil, con fase móvil de acetonitrilo:metanol:agua 250:12:5 y detector de UV a 254nm. Los métodos son aplicables en rangos de concentración de 10-100 ng/ml para albendazol, con recobros de 94 a 102 % y de 10-800 ng/ml para sulfóxido de albendazol con recobros para éste de 93 a 101 %. En ambos compuestos el límite de detección es de 10 ng/ml.

En 1988 H. Lange (59) realizó un estudio de biodisponibilidad de ABZ cuantificando ABZSO, el método empleado utiliza SK&F 81380 como estándar interno, y requiere 1 ml de plasma y una extracción con 5 ml de acetato de etilo, después de la evaporación la muestra reconstituida se inyecta a una columna Lichrosorb SI-60 con una fase móvil de metanol:acetonitrilo:agua 99:5:2, el detector de UV se fija a una longitud de onda de 290 nm.

Bajo estas condiciones, el límite de detección es 0.056  $\mu\text{g/mL}$  con coeficientes de variación que van de 23 % en el límite de detección a 3.2 % a la concentración más alta de la curva (1.096  $\mu\text{g/mL}$ ).

La extracción con acetato de etilo ha sido también utilizada por Penicaut 1983 (58) reportando una recuperación del 85 %.

En 1988 J. Prieto (65), realiza un estudio en ratas cuantificando ABZ y metabolitos en diferentes órganos y en plasma. El método consiste en alcalinizar un ml de plasma u homogenado de tejido y extraer con 20 ml de cloruro de metileno, y después de evaporar el disolvente la muestra se analiza en una columna Cs con una fase móvil de acetonitrilo:trietanolamina:agua 60:15:3 con un pH ajustado a 3 con ácido fosfórico. El detector utilizado es de UV fijando la longitud de onda a 292 nm.

Con este método se obtienen recobros superiores al 80 % a un nivel de concentración de 50 µg/ml. Sin embargo el método no es específico y no resuelve el ABZ de sus metabolitos.

Recientemente Klaus Glanzar 1990 (63) reporta varios métodos para analizar independientemente ABZ y algunos de sus metabolitos principales. Estos métodos fueron aplicados por el mismo autor en el análisis de ABZ; ABZSO, ABZSO<sub>2</sub> y aminosulfona en plasma y muestras de tejido de ganado vacuno.

Estos métodos tienen una mayor sensibilidad que los ya descritos, ya que usan detector de fluorescencia.

En este análisis para la cuantificación del ABZ se utiliza oxibendazol como estándar interno, el método es el siguiente: un ml de plasma se alcaliniza con hidróxido de sodio se extrae por duplicado con acetato de etilo; los extractos se evaporan y la muestra reconstituida se inyecta en una columna C<sub>18</sub>, con una fase móvil de acetonitrilo:fosfato ácido de potasio 0.01M 35:65; el detector de fluorescencia se ajusta a una excitación a 304 nm y una emisión a 350

Este método reporta un límite de detección de 2 ng/ml y recobros de 85± 18.2 % a las concentraciones de 10, 50 y 100 ng/ml.

Para la cuantificación de ABZSO y ABZSO<sub>2</sub> se requiere también 1 ml de plasma y el SK&F 83747 (metil 5-butil sulfonil-1H-benzimidazol 2 il carbamato) como estándar interno, la muestra se pasa a través de un cartucho sep-pak C<sub>18</sub>, el cartucho se lava con agua y los compuestos se eluyen con acetonitrilo: Fosfato ácido de potasio 0.01M 50:50, para inyectar al cromatógrafo, utilizando una columna C<sub>18</sub> y una fase móvil de acetonitrilo:fosfato ácido de potasio 0.01M 30:70. El detector de fluorescencia se ajusta a una longitud de onda de excitación de 300 nm y a 320 nm de emisión.

El límite de detección del método para el ABZSO es de 10 ng/ml y para ABZSO<sub>2</sub> de 2 ng/ml. Los recobros reportados son de 98+-7.5 % para el ABZSO en un rango de concentración de ( 0.5 y 1.5 µg/ml) y 96+-6.3 % para el ABZSO<sub>2</sub> en un rango de concentración de (0.5 y 1.5 µg/ml).

El metabolito 2aminosulfona ( 5 propilsulfonyl 1-H-benzimidazol 2 amina), fué determinado en tejidos como hígado, riñón y músculo, utilizando el compuesto SKF 101437 como estándar interno, después de tratar 2.5 gr. de homogenado con ácido clorhídrico 1N y 110°C durante una hora, se realizan dos extracciones con acetato de etilo en la muestra previamente alcalinizada con carbonato de sodio, posteriormente se realiza una reextracción en ácido clorhídrico 1N y después de neutralizar se pasa a través del cartucho sep pak C18, éste se lava con agua y tolueno, eluyendo los compuestos con acetato de etilo, para evaporar a sequedad y reconstituir con metanol :agua 70:30, en este análisis se emplea una columna C18 y una fase móvil de solución amortiguadora de fosfato ácido de potasio 0.05 M con dietilamina 0.05M: metanol: acetonitrilo 70:22.5:7.5, el detector de fluorescencia se ajusta a una excitación de 288 nm y una emisión a 331nm.

El método reporta un límite de detección para la aminosulfona de 0.005 µg/mL y un recobro promedio de 78 +- 9.5 %.

Para la determinación de metabolitos en orina Penicaut en 1983 (58) plantea un esquema con numerosos pasos de extracción para su purificación. El método de separación utilizado después de la purificación es cromatografía en capa fina en placas de sílica de 20x20 cm utilizando los siguientes sistemas de disolventes: Cloroformo:metanol 90:10, cloroformo:eter:acetonitrilo 60:10:10, y Cloroformo:metanol:amoníaco 90:10:1.



### III. PARTE EXPERIMENTAL

En la figura 3.1 se presenta el esquema general de trabajo.

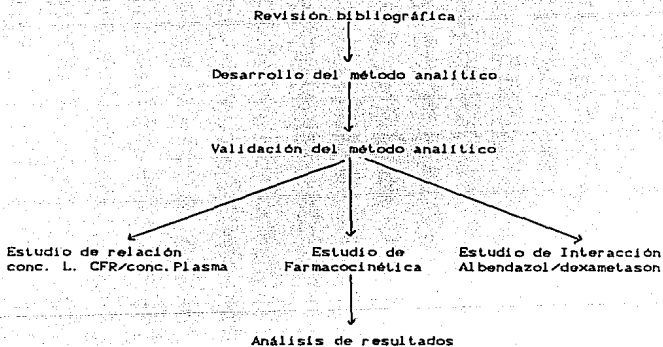


Fig. 3.1 Esquema general de trabajo.

### 3.1 DESARROLLO DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE ALBENDAZOL Y SULFOXIDO DE ALBENDAZOL EN PLASMA Y LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO.

Considerando que el albendazol es un fármaco relativamente nuevo del cual existe poca información acerca de la metodología para su cuantificación y/o la de su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol, el primer paso a seguir fué desarrollar una metodología por HPLC en plasma y líquido cefalorraquídeo, a continuación se describe la metodología utilizada.

#### 3.1.1. Material y equipo.

- Balanza analítica sartorius modelo 1801.
- Agitador Vortex thermolyne modelo 16700.
- Centrifuga beckman modelo Tj-6
- Cartuchos sep.pak C18 watters.
- Cromatógrafo de líquidos de alta eficiencia equipado con:
  - Controlador de gradiente modelo 420.
  - 2 Bombas modelo 110B
  - Inyector altex 210 valve.
  - Detector de ultravioleta longitud de onda variable Modelo 184.
  - Integrador modelo 427.

### 3.1.2. Reactivos.

- Estándar secundario de albendazol proporcionado por laboratorios Smith-Kline and French (México).
- Estándar secundario de sulfóxido de albendazol proporcionado por laboratorios Smith-Kline and French (Filadelfia).
- Estándar secundario de Mebendazol.
- Fosfato de Potasio monobásico J.T.Baker.
- Fosfato de Amonio monobásico J.T.Baker.
- Metanol R.A. Merck
- Metanol HPLC Merck
- Agua desionizada
- Dimetilsulfóxido.

### 3.1.3 Soluciones

- Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 5.7.
- Solución amortiguadora de fosfatos 0.01 M pH 7.4.
- Solución amortiguadora de fosfatos 0.017 M pH 5.5.
- Soluciones de albendazol y sulfóxido de albendazol en metanol a un rango de concentraciones de 0.5 a 10.0 mcg/ml.
- Soluciones de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma a un rango de concentraciones de 0.03 a 0.5 mcg/ml, a las cuales se les añadió 0.5 µg de mebendazol (estándar interno).

### 3.4.1. Preparación de soluciones.

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 5.7.- Pesar 6.8 g de fosfato de potasio monobásico disolver a un litro con agua desionizada, ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.8 M.

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 5.8.- Pesar 2 g de fosfato de amonio monobásico disolver a un litro con agua desionizada, ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.8 M.

- Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.- Pesar 1.37 g de fosfato de potasio monobásico disolver a un litro con agua desionizada, ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.8M.

- Soluciones Estándar.- Pesar 10 mg de albendazol disolver en metanol R.A. y aforar con éste a 10 ml. (sol. 1 concentración de albendazol 1 mg/ml).

Pesar 10 mg de sulfóxido de albendazol disolver en metanol R.A. y aforar con éste a 10 ml. (sol. 2 concentración de sulfóxido de albendazol 1 mg/ml).

Pesar de 5 mg de mebendazol disolver en metanol R.A. y aforar con éste a 50 ml. (sol. 3 concentración de mebendazol 0.1 mg/ml).

Usar en todos los casos el 10 % del volumen aforado de dimetilsulfóxido para disolución completa.

Tomar un ml de sol. 1 y un ml de sol 2 y aforar a 10 ml con metanol R.A. (sol. 4 con una concentración de albendazol y sulfóxido de albendazol de 0.1 mg/ml)

Tomar 5 ml de sol. 4 y aforar a 50 ml. con metanol R.A.(sol.5 con una concentración de albendazol y del sulfóxido de albendazol de 0.01 mg/ml).

Tomar 5 ml. de sol. 3 y aforar a 10 ml con metanol R.A.( sol 6 con una concentración de mebendazol 0.05 mg/ml).

En la tabla III.1 se muestra la forma de preparar las diluciones estándar para albendazol y sulfóxido de albendazol.

Donde: C.A es la concentración de albendazol ( $\mu\text{g/ml}$ ).

C.S.A es la concentración de sulfóxido de albendazol ( $\mu\text{g/ml}$ ).

C.M. es la concentración de mebendazol ( $\mu\text{g/ml}$ ).

TABLA III.1

Diluciones utilizadas para la preparación de la curva patrón en metanol.

Dilución	Sol 6 (50) ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ .)	Sol 4 (100) ( $\mu\text{g} / \text{mL}$ .)	Sol.5 (10)	Vol. aforado.(ml)	C.A.	C.S.A.	CM.
					( $\mu\text{g} / \text{mL.}$ )		
1	1ml.	1ml.	0ml	10ml	10.0	10.0	5.0
2	1ml	0ml	5ml	10ml	5.0	5.0	5.0
3	1ml	0ml	2ml	10ml	2.0	2.0	5.0
4	1ml	0ml	1ml	10ml	1.0	1.0	5.0
5	1ml	0ml	0.5	10	0.5	0.5	5.0

Sol. 6 Mebendazol 50  $\mu\text{g/ml}$ . ,Sol 4 ABZ y ABZSO 100  $\mu\text{g/ml}$ . Sol 5 ABZ y ABZSO 10  $\mu\text{g/ml}$ .

Curva patrón de albendazol en plasma.

- Soluciones en plasma.- A partir de una dilución en metanol conteniendo una concentración de 100  $\mu\text{g/ml}$  de albendazol y 100 $\mu\text{g/ml}$  de sulfóxido de albendazol (sol.4) se toma una alícuota de 100  $\mu\text{L}$  y se aforó a 10 ml con plasma blanco, (sol. A). En la tabla III.2 se presenta la manera en que se preparó la curva de calibración en plasma. Donde:

C.A. es concentración de albendazol ( $\mu\text{g/ml}$ ).

C.S.A es concentración de sulfóxido de albendazol ( $\mu\text{g/ml}$ ).

TABLA III.2

Preparación de la curva de calibración en plasma

	C. A. ( $\mu\text{g/ml}$ )	C. S. A. ( $\mu\text{g/ml}$ )
Sol. A (1 $\mu\text{g/ml}$ )	1	1
Sol. B (5ml. de sol. A + 5ml. de plasma bco)	0.5	0.5
Sol. C (5ml. de sol. B. + 5ml. de plasma bco)	0.25	0.25
Sol. D (5ml. de sol. C. + 5ml. de plasma bco)	0.125	0.125
Sol. E (5ml. de sol. D. + 5 ml. de plasma bco)	0.0625	0.0625
Sol. F (5ml. de sol. E. + 5 ml. de plasma bco)	0.03125	0.03125

- Preparación de solución de estándar interno.- Se toma 1 ml de Solución metanólica de mebendazol de concentración 50  $\mu\text{g/ml}$  (sol. 6) y se afora a 10 ml con metanol R.A. (conc. 5  $\mu\text{g/ml}$ ).
- Activación de los cartuchos.- Se pasan a través del cartucho sep-pak C18 5.0 ml de metanol R.A. seguido de 5.0 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 5.5.

### 3.1.5. Preparación de la muestra biológica.

En la figura 3.2 se presenta el esquema del método analítico desarrollado en el cual, a 2 ml de plasma o líquido cefalorraquídeo se le agregan 100  $\mu\text{l}$  de sol. de estándar interno y 2 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, se agita en vortex durante 30 segundos, se pasa a través del cartucho sep-pak C18 (previamente activado), el cual se lava con 20 ml de solución amortiguadora de de fosfatos pH 7.4. y con 1 ml de mezcla metanol-agua 20:80. El albendazol, el sulfóxido de albendazol y el mebendazol son eluidos del cartucho con 3 ml de metanol R.A. recibiendo en tubo cónico para después evaporar a sequedad en baño de agua a 40°C y bajo corriente de nitrógeno. El residuo se reconstituye con 100  $\mu\text{L}$  de metanol R.A. inyectando 20  $\mu\text{L}$  al cromatógrafo de líquidos, bajo las siguientes condiciones:

Columna de Octadecil Silano (C<sub>18</sub>), de 250 × 4.6 mm (tamaño de partícula de 5 μ) Alltech.

Fase móvil, metanol-buffer de fosfatos 70:30 pH 5.7.

Flujo: 0.8 ml/min.

Detección a 295 nm y una sensibilidad de 0.005 a.u.

Velocidad de carta 0.25 cm/min.

Volumen de inyección 20 μL.



---

2 mL. de plasma o líquido cefalorraquídeo.

+ 100 µL de estándar interno

+ 2 mL. de buffer de fosfatos pH 7.4.

Agitación 30 segundos.

Sep-Pak Cis  
Cactivado con 5 ml. de metanol y 5 ml de sol  
amortiguadora de fosfatos pH 5.5)

Lavar con 20 ml de buffer de fosfatos pH 7.4.

Lavar con 1 mL. de metanol:agua 20:80

Eluir con 3 mL. de metanol R.A.

Evaporar

Reconstituir

Inyectar

---

FIG. 3.2 Esquema del método analítico desarrollado.

## 3.2 VALIDACION DEL METODO ANALITICO.

### 3.2.1 Selectividad.

Para evaluar la selectividad, se prepararon muestras blanco de plasma y líquido cefalorraquídeo y muestras de ambos fluidos con albendazol, sulfóxido de albendazol y estándar interno, y se procesaron de acuerdo al método descrito en la sección 3.1.5.

### 3.2.2. Linearidad.

Con el fin de determinar si la relación de alturas albendazol/mebendazol, sulfóxido de albendazol/mebendazol presentaban un comportamiento lineal con respecto a la concentración, se prepararon 4 curvas de calibración en plasma en diferentes días, determinando los coeficientes de correlación, pendiente e intercepto para cada una de ellas.

### 3.2.3. Repetibilidad.

Para evaluar este parámetro se prepararon en el mismo día 4 curvas patrón tanto para el albendazol como para el sulfóxido de albendazol, obteniéndose para cada concentración el coeficiente de variación en porciento.

### 3.2.4. Exactitud.

Se prepararon por duplicado soluciones de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma a cuatro concentraciones ( 0.065, 0.130, 0.26, y 0.52  $\mu\text{g/ml}$ ), preparando a su vez una curva patrón en metanol a concentraciones iguales a las concentraciones plasmáticas inyectadas. La exactitud se evaluó mediante el rendimiento en la extracción para cada concentración.

### 3.2.5. Concentración mínima cuantificable.

Se prepararon por quintuplicado muestras plasmáticas de albendazol y sulfóxido de albendazol a 20, 30 y 60 ng/ml determinando los coeficientes de variación en cada caso.

### 3.2.6. Repetibilidad en diferentes días.

Se evaluó la repetibilidad del método entre días al analizar por cuadruplicado una concentración de albendazol de 0.476  $\mu\text{g/ml}$  y una concentración de sulfóxido de albendazol de 0.488  $\mu\text{g/ml}$  en dos días diferentes y comparando estadísticamente las relaciones de alturas obtenidas para el día 1 y para el día 2.

### 3.2.7. Estabilidad de las muestras.

Para investigar la estabilidad del albendazol y del sulfóxido de albendazol en plasma durante su almacenamiento, se prepararon 15 muestras conteniendo 0.476  $\mu\text{g/ml}$  de albendazol y 0.488  $\mu\text{g/ml}$  de sulfóxido de albendazol analizando por triplicado a las 0,1,2 y 4 semanas de almacenamiento a  $-4\text{ C}$ .

### 3.3. ESTUDIO DE RELACION DE NIVELES DE ALBENDAZOL Y/O SULFOXIDO DE ALBENDAZOL ENTRE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y PLASMA.

Para realizar este estudio, se seleccionaron 18 pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis, (por tomografía) 10 de sexo masculino y 8 de sexo femenino, los cuales fueron informados sobre los objetivos y propósitos del estudio y estuvieron de acuerdo en participar en el mismo. En la tabla III.3. aparecen las características físicas de cada paciente. Los pacientes iniciaron el tratamiento con la dosis de albendazol utilizada en el INNN para el tratamiento de la neurocisticercosis. (15 mg/Kg de peso repartida en tres tomas en 24 horas.) el sexto día de tratamiento (estado estacionario) se tomó una muestra de sangre y una de líquido cefalorraquídeo ambas a las 9:00 A.M. La muestra sanguínea se centrifugó inmediatamente, separando el paquete globular y congelando plasma y líquido cefalorraquídeo a -4°C hasta el momento de ser analizado.

TABLA III. 3.

Características físicas de los pacientes.

Estudio: Relación LCFR/plasma.

Paciente	Sexo	Peso (Kg).	Edad (años).
LMF	F	55	25
ALG	F	73	41
DMM	F	54	48
MOCH	M	74	25
CFS	F	60	40
AHT	M	36	12
LAG	M	38	40
CDD	M	66	34
MCHG	M	45	12
BCM	F	45	16
SCR	M	60	50
MCAB	F	56	39
DGV	M	68	37
RPR	F	59	38
GAD	F	45	37
NTA	M	90	38
GFM	M	68	33
DRG	M	66	65

### 3.4. ESTUDIO DE FARMACOCINETICA.

En esta fase se seleccionaron 6 pacientes del INNN 2 de sexo femenino y 4 de sexo masculino con diagnóstico de NC (por tomografía), con edades entre 32 y 85 años y 45 a 90 Kg de peso corporal. En la tabla III.4 se presentan las características físicas de cada paciente. Los pacientes no habían sido sometidos anteriormente a tratamiento con albendazol y la administración de esteroides fué un criterio de exclusión en el estudio. Los pacientes fueron informados acerca de los objetivos y propósitos del estudio estando de acuerdo en participar en el mismo. Antes de iniciar el estudio se realizó la valoración clínica en cuanto a función hepática y renal a cada paciente.

Los pacientes permanecieron en ayuno 12 horas antes de la administración del medicamento y cuatro horas después de haberlo administrado, ingirieron un desayuno controlado dietéticamente. Antes de tomar el medicamento los pacientes fueron canalizados en la vena cefálica y se les tomó una muestra de sangre (tiempo cero), entonces ingirieron una dosis oral única de 15 mg/Kg de peso de albendazol con 100 ml de una mezcla de leche y aceite de oliva 80:20. Los tiempos de muestreo fueron los siguientes : 1, 2,3,4,6,8,12,24, y 48 horas después de la administración.

Las muestras se colectaron en tubos heparinizados, el plasma se obtuvo por centrifugación y se congeló a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta el momento de ser analizados por cromatografía de líquidos de alta eficiencia, siguiendo la técnica descrita en la sección 3.1. Los pacientes permanecieron hospitalizados y con cercana vigilancia médica, no permitiendo la ingestión de alcohol ni café una semana antes de iniciar el estudio ni durante el mismo.

TABLA III. 4.

Características físicas de los pacientes.

Estudio : Farmacocinética de albendazol.

Paciente.	Sexo.	Peso (Kg).	Edad (años).
DGV	M	68	37
RPR	F	59	38
GAD	F	45	37
NTA	M	90	38
GFM	M	68	33
DRG	M	66	65



### 3.5. NIVELES EN EL ESTADO ESTACIONARIO E INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA SOBRE LOS NIVELES PLASMATICOS DE ALBENDAZOL EN EL ESTADO ESTACIONARIO.

En este estudio participaron los mismos pacientes incluidos en el estudio de farmacocinética, de acuerdo al siguiente protocolo: Al concluir la caracterización de la farmacocinética con el último tiempo de muestreo (a las 48 hrs), los pacientes iniciaron el tratamiento usual con albendazol de 15 mg/Kg en tres tomas por 24 horas, continuando este regimen durante 8 días. Se tomaron muestras sanguíneas los días 7 y 8 del tratamiento inmediatamente antes de la siguiente toma del albendazol, es decir de acuerdo al esquema de dosificación los tiempos de muestreo fueron 9, 16 y 24 horas .

El día 9 de tratamiento los pacientes iniciaron terapia con dexametasona 8 mg/8 hrs. por vía oral, además de su tratamiento con albendazol, siguiendo en esta forma hasta el día 13 y 14 en los cuales nuevamente se tomaron muestras sanguíneas antes de cada toma de albendazol. Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente y el plasma congelado hasta el momento de ser analizados por HPLC, mediante la técnica descrita en la sección 3.1.

## IV. RESULTADOS

### 4.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE ALBENDAZOL Y SULFOXIDO DE ALBENDAZOL EN FLUIDOS BIOLOGICOS.

#### 4.1.1 Selectividad.

En la figura 4.1 se muestran los cromatogramas típicos obtenidos en el análisis de muestras plasmáticas y de líquido cefalorraquídeo con albendazol, mebendazol y sulfóxido de albendazol y muestras de plasma y de líquido cefalorraquídeo blanco. En la que se puede observar que el sulfóxido de albendazol tiene un tiempo de retención de 5 minutos, el mebendazol (estándar interno) de 8 minutos y el albendazol de 11 minutos.

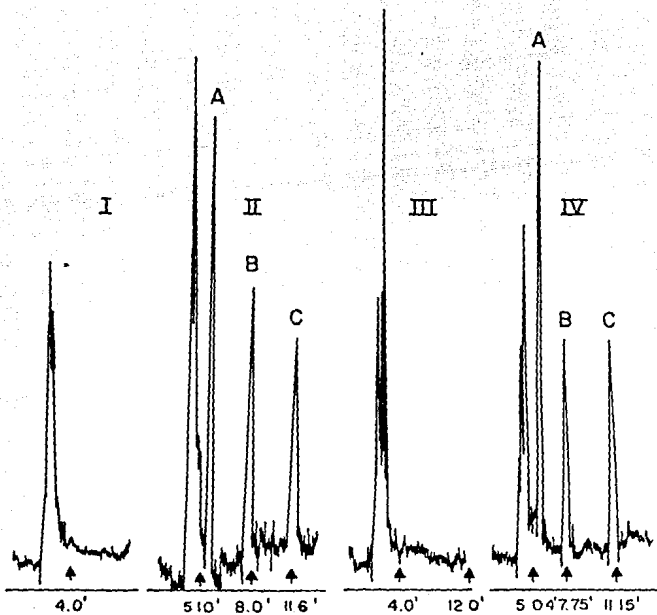


FIG. 4.1 Cromatogramas típicos. I. Blanco de plasma. II. Plasma añadido de: Albendazol (C), Sulfoxido de albendazol (A) y Mebendazol (B). III. Blanco de líquido cefalorraquídeo. IV. Líquido cefalorraquídeo añadido de: Albendazol (C), Sulfoxido de albendazol (A) y Mebendazol (B).

#### 4.1.2. Linearidad.

En las tablas IV.1 y IV.2 se presentan los resultados obtenidos al preparar 4 curvas de calibración, para evaluar la linealidad del método analítico en el rango de concentraciones de 30 a 1000 ng/ml para el sulfóxido de albendazol y de 60 a 1000 ng/ml para el albendazol. Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados se obtienen líneas rectas tanto para el albendazol como para el sulfóxido de albendazol, con un coeficiente de correlación promedio de 0.99965 para ambos compuestos. La representación gráfica de estos resultados se observa en las figuras 4.2 y 4.3.

#### 4.1.3. Repetibilidad.

Los resultados de repetibilidad obtenidos se presentan en la tabla IV.3 y IV.4, en las que se puede observar el valor de coeficiente de variación en porcentaje más alto fue de 7.06 % para el albendazol a una concentración de 119 ng/mL y de 6.05 % para el sulfóxido de albendazol a una concentración de 29.38 ng/mL, por lo que el método se consideró repetible para los dos compuestos en los rangos de concentración estudiados.

TABLA IV.1

Linealidad del método para la cuantificación de sulfóxido de albendazol en plasma.

Curva	Conc. ng/ml	R. A.	Coef. corr.	Pendiente.	Intercepto.
1	34.38	0.2453	0.9998	0.0069	0.0073
	68.75	0.4455			
	137.5	0.9415			
	275.0	1.8804			
	550.0	3.9125			
1100.0	7.5333				
2	34.38	0.2815	0.9993	0.0074	0.0126
	68.75	0.4455			
	137.5	0.9943			
	275.0	1.9908			
	550.0	3.8471			
1100.0	8.2002				
3	32.13	0.2358	0.9997	0.00559	-0.0104
	65.63	0.3720			
	131.25	0.6871			
	262.5	1.4342			
	525.0	3.0227			
1050.0	5.6743				
4	32.13	0.2305	0.9998	0.00477	0.1054
	65.63	0.3902			
	131.25	0.7777			
	262.5	1.3448			
	525.0	2.6574			
1050.0	5.0655				

TABLA IV.2

Linealidad del método para la cuantificación de albendazol en plasma.

Curva.	Conc. ng/ml	R. A.	Coef. corr.	Pendiente	Intercepto.
1.	64.38	0.2055	0.9996	0.00302	-0.0415
	128.75	0.3139			
	257.50	0.7114			
	515.00	1.5094			
	1030.0	3.0771			
2	64.38	0.2137	0.9992	0.0035	-0.0823
	128.75	0.3300			
	257.50	0.7358			
	515.00	1.7081			
	1030.0	3.4997			
3	62.50	0.1086	0.9999	0.0024	-0.053
	125.00	0.2335			
	250.00	0.5347			
	500.00	1.1307			
	1000.00	2.3174			
4	62.50	0.1610	0.9999	0.0025	0.0004
	125.00	0.3251			
	250.00	0.6378			
	500.00	1.2533			
	1000.00	2.5500			

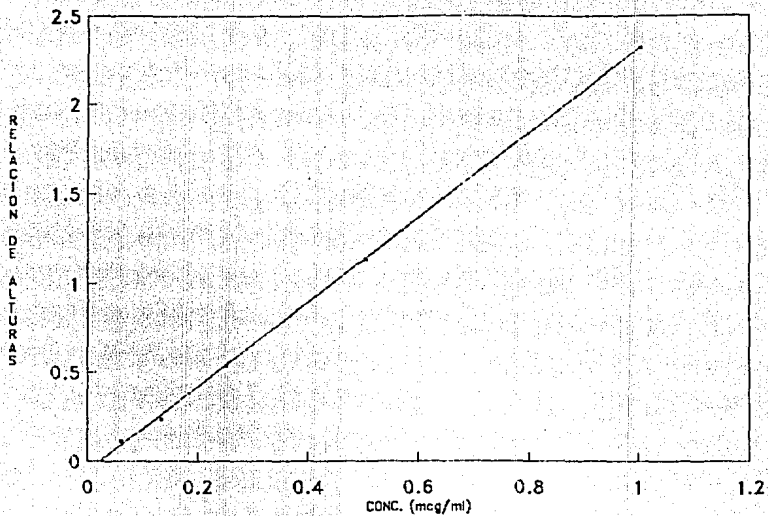


FIG.4.2 LINEARIDAD DEL METODO PARA ALBENDAZOL

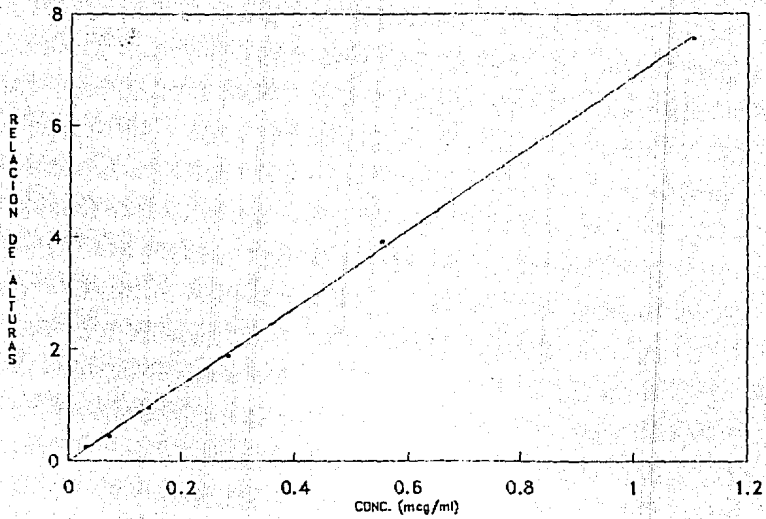


FIG.4.3 LINEARIDAD DEL METODO PARA SULFONAMIDO DE ALBENDAZOL.



TABLA IV.3

Repetibilidad del método para la cuantificación de albendazol  
en plasma.

Conc. ( n )	R.A. promedio ( D.E. )	% Coeficiente de variación.
952 ng/ml ( 4 )	2.9474 ( 0.0396 )	1.34
476 ng/ml ( 4 )	1.3356 ( 0.0359 )	2.69
238 ng/ml ( 5 )	0.6996 ( 0.037 )	5.33
119 ng/ml ( 8 )	0.3126 ( 0.0221 )	7.06
63.75 ng/ml ( 5 )	0.1721 ( 0.0094 )	5.46

Coeficiente de variación promedio = 4.38 %

TABLA IV. 4

Repetibilidad del método para la cuantificación de  
sulfóxido de albendazol en plasma.

---

Conc. ( n )	R. A. promedio ( D. E. )	% Coeficiente de variación.
976 ng/ml ( 4 )	7.9204 ( 0.1415 )	1.8
488 ng/ml ( 4 )	3.9952 ( 0.1054 )	2.64
244 ng/ml ( 5 )	2.1238 ( 0.0925 )	4.38
122 ng/ml ( 8 )	1.0185 ( 0.01906 )	1.9
58.75 ng/ml ( 5 )	0.4289 ( 0.0206 )	4.8
29.38 ng/ml ( 5 )	0.2237 ( 0.0135 )	6.05

Coeficiente de variación promedio = 3.59

---

#### 4.1.4. Exactitud.

Para determinar la exactitud se siguió el procedimiento descrito en la sección 3.2.4. ,obteniéndose los resultados que aparecen en las tablas IV.5 y IV.6, en los que se puede observar que la exactitud promedio para el albendazol es de 98.0 % y el para el sulfóxido de albendazol es de 100.9 %.

#### 4.1.5. Concentración mínima cuantificable.

Se consideró como concentración mínima cuantificable aquella en la cual el valor para por ciento de coeficiente de variación se encontró dentro del límite del 10 %; concentraciones con un valor de coeficiente de variación en por ciento superiores a este límite se consideraron cuantificaciones no confiables. Para el sulfóxido de albendazol la concentración mínima cuantificable fue de 29 ng/ml y para el albendazol la concentración mínima cuantificable fue de 60 ng/ml.

#### 4.1.6. Estabilidad de las muestras plasmáticas.

Los resultados del estudio de estabilidad del albendazol y del sulfóxido de albendazol en plasma mantenido en congelación a -4°C durante cuatro semanas, se presentan en las tablas IV.7 y IV.8.

#### 4.1.7. Repetibilidad en diferentes días.

En las tablas IV.9 y IV.10 se pueden observar los resultados de repetibilidad para albendazol y sulfóxido de albendazol en diferentes días.

TABLA IV.5

Exactitud del método para la cuantificación de albendazol en plasma

Concentración añadida. $\mu\text{g/ml}$	Concentración recuperada. $\mu\text{g/ml}$	Exactitud. %
0.0535	0.044	82.24
0.107	0.1105	103.3
0.2675	0.285	106.5
0.535	0.5345	99.90
% de exactitud promedio = 97.99		

TABLA IV. 5

Exactitud del método para la cuantificación de sulfóxido de albendazol en plasma.

Concentración añadida. µg/ml	Concentración recuperada. µg/ml	Exactitud %
0.065	0.062	95.38
0.130	0.1315	101.15
0.26	0.293	108.85
0.52	0.511	98.27
% de exactitud promedio = 100.9		

TABLA IV. 7  
 Estabilidad de las muestras de  
 Albendazol en plasma a -4 °C

---

Tiempo (semanas)	Recuperación en porciento.		
0	93.28	99.37	104.83
1	99.37	98.11	100.00
2	96.64	105.67	109.66
4	97.06	94.54	104.62

X = 100.3 %  
 S.D. = 4.95  
 % C.V. = 4.93 %

TABLA IV.8

Estabilidad de las muestras de Sulfóxido de  
albendazol en plasma a -4°C

---

Tiempo (semanas)	Recuperación en porciento.		
0	94.88	103.29	98.36
1	103.48	98.57	-
2	94.47	90.98	94.88
4	98.98	98.97	100.41

X = 97,93 %  
D.S. = 3.81  
% C.V. = 3.9 %

TABLA IV. 9

Repetibilidad del método por CLAP para albendazol  
en diferentes días.

Día 1	Día 2
Relación de alturas	Relación de alturas.
1.2681	1.3885
1.2438	1.3093
1.2295	1.3181
1.2540	1.3267
X = 1.2486	X = 1.3356
D.E. = 0.0167	D.E. = 0.0359
% C.V. = 1.34 %	% C.V. = 2.69



TABLA IV.10

Repetibilidad del método por CLAP para sulfóxido de albendazol  
en diferentes días.

Día 1	Día 2
Relación de alturas.	Relación de alturas.
3.9862	3.5539
3.9291	3.6579
3.9343	3.5528
4.1514	3.6037
X = 3.9052	X = 3.5920
D.E. = 0.1054	D.E. = 0.0499
% C.V. = 2.64	% C.V. = 1.39.

**4.2 RELACION DE NIVELES DE SULFOXIDO DE ALBENDAZOL ENTRE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y PLASMA.**

En la tabla IV.11 se presentan los resultados de 18 pacientes para los niveles plasmáticos y en liquido cefalorraquideo de sulfóxido de albendazol, así como el cociente de las concentraciones en liquido cefalorraquideo.

**TABLA IV.11**

**Relación de niveles de sulfóxido de albendazol entre liquido cefalorraquideo y plasma.**

---

Paciente	Conc L. C. F. R. ng/ml	Conc. plasma ng/ml	R
LMF	599.7	926.1	0.65
ALG	93.1	283.8	0.33
DMM	650.0	997.5	0.65
SCR	58.1	221.5	0.26
RRM	651.1	1570.5	0.41
LB	442.1	928.9	0.48
MOCH	308.3	843.8	0.48
MCAB	852.9	1257.2	0.68
FSC	354.9	2757.9	0.13
AHT	ND	195.9	0.0
SD	1205.5	2353.2	0.51
LAG	104.6	352.8	0.30
BC	313.2	1251.5	0.25
CHGM	63.6	154.1	0.41
PRR	457.1	1355.0	0.34
NTA	394.51	893.9	0.57
GFM	111.8	184.9	0.61
DRG	158.9	393.7	0.40

### 4.3. ESTUDIO DE FARMACOCINETICA.

En la mayoría de los pacientes y de acuerdo con lo reportado (57,58,59) el albendazol no se encontró en concentraciones detectables, por lo que se cuantificó su metabolito principal (sulfóxido de albendazol). A las dosis administradas, en algunos casos fue posible detectar y/o cuantificar el albendazol. La tabla 4.15 resume estos casos aislados.

Los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol, obtenidos para cada paciente se presentan en el apéndice 1. En la tabla IV.12 se muestran los criterios para la selección del modelo farmacocinético (criterio de información de Akaike, suma de cuadrados y prueba de F), para cada conjunto de datos.

La figura 4.4 representa el perfil farmacocinético para tres de los pacientes que participaron en el estudio de farmacocinética. Tres de los pacientes participantes presentaron la característica de un doble pico, la figura 4.5 muestra las curvas concentración contra tiempo de estos pacientes.

En la tabla IV.13 se muestran los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos para cada paciente y en la tabla IV.14 las microconstantes calculadas de acuerdo con las ecuaciones del apéndice 2.

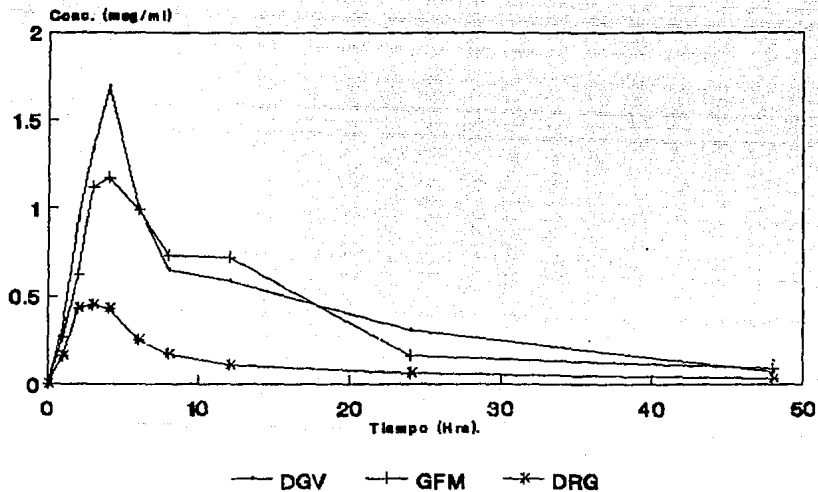


FIG.4.4 PERFIL FARMACOCINETICO PARA SULFOXIDO DE ALBENDAZOL.

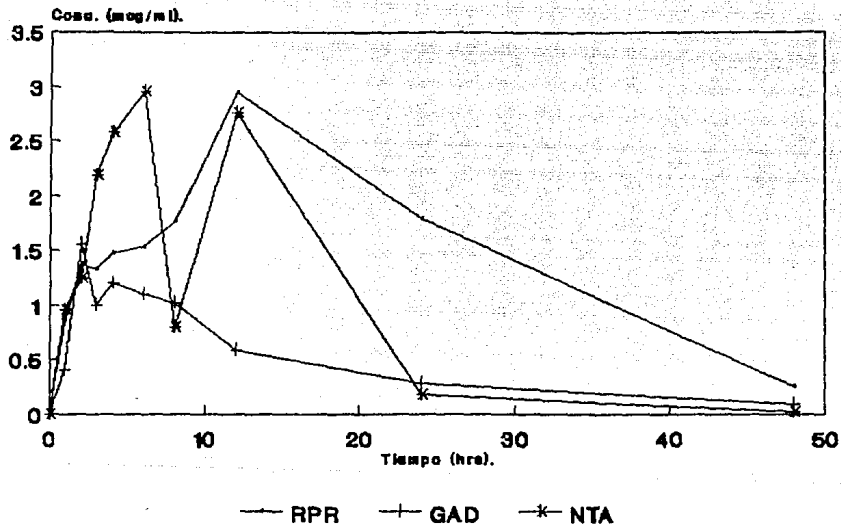


FIG. 4.5 PACIENTES QUE PRESENTARON DOBLE PICO.

En la tabla IV.15 se muestran los tiempos medios de residencia calculados para cada paciente, de acuerdo a las ecuaciones del apéndice 2.

TABLA IV.12

Criterios para la selección del modelo farmacocinético del sulfóxido de albendazol.

Paciente	CIA <sub>1</sub>	CIA <sub>2</sub>	F	SC <sub>1</sub>	SC <sub>2</sub>	CC <sub>1</sub>	CC <sub>2</sub>
DGV	138.276	137.025	1.38 <sub>ns</sub>	454775	269002	0.794	0.878
GFM	130.172	132.032	0.48 <sub>ns</sub>	202228	163374	0.85	0.879
DRG	124.106	90.329	86.22	111251	2522	0.588	0.989

CIA. - Criterio de información de Akaike.

SC. - Suma de cuadrados.

CC. - Coeficiente de correlación.

ns. - no significativa.

s. - significativa.

#### 4.4 ESTUDIO DE NIVELES EN EL ESTADO ESTACIONARIO E INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA SOBRE LOS NIVELES PLASMATICOS DE ALBENDAZOL EN EL ESTADO ESTACIONARIO.

Los resultados de concentración de sulfóxido de albendazol en el estado estacionario sin terapia y con terapia de dexametasona se observan en la tabla IV.17.

En la figura 4.6 se presentan los niveles en el estado estacionario para los 6 pacientes participantes .

En las figuras de la 4.7 a la 4.11 se observan los niveles plasmáticos en el estado estacionario sin y con dexametasona para cada uno de los pacientes.

TABLA IV.13

Parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la administración de una dosis oral de 15 mg/Kg de peso de albendazol a 6 pacientes con diagnóstico de NCC.

Parámetros	Pacientes.					
	DGV	RPR	GAD	NTA	GFM	DRG
Cp max. µg/ml	1.69	2.05	1.56	2.06	1.17	0.45
t max hrs.	4	12	2	6	4	3
ABC mcg hr./ml	10.97	73.08	22.56	42.35	17.28	4.93
Ke /hr	0.061	0.060	0.052	0.124	0.066	0.020
t <sub>1/2</sub> hr	11.30	10.00	13.40	5.60	10.60	23.50



TABLA IV.14

Parámetros farmacocinéticos obtenidos (microconstantes de transferencia) para aquellos pacientes cuyos valores se ajustaron a un modelo abierto de dos compartimientos.

Paciente	Ka	alfa	beta	K <sub>10</sub>	K <sub>21</sub>	K <sub>12</sub>
DGV	0.842	0.411	0.061	0.10	0.251	0.122
DRG	1.139	0.333	0.029	0.126	0.076	0.159

**TABLA IV.15**  
**Tiempos medios de residencia .**

---

Paciente	Tiempo medio de residencia.
DGV	15.24
RPR	19.04
GAD	15.73
NTA	10.53
GFM	14.11
DRG	18.95

Tiempo medio de residencia promedio = 15.6 hrs.

---

TABLA IV.16

Pacientes en los cuales el albendazol fué detectable y/o cuantificable

Paciente	Estudio	Día	Hora	Conc. albendazol ng/ml	Conc. S. de albendazol ng/ml
SD	CFR/P	1	9:00	119.2	2353.2
DGV	FC	1	9:00	85.9	332.4
			10:00	75.9	938.7
			11:00	65.8	1344.2
	I-DXM	13	16:00	110.1	1633.6
		13	24:00	Detectable	1943.43
14		16:00	64.7	1274.1	
DRG	FC	1	10:00	Detectable	430.2
			I-DXM	13	9:00
	I-DXM	13	16:00	Detectable	733.7
		13	24:00	Detectable	568.3
		14	9:00	Detectable	414.4
		14	16:00	Detectable	512.3
		14	24:00	Detectable	782.2
NTA	I-DXM	13	16:00	144.0	1538.2
		13	24:00	197.2	2539.9
		14	9:00	104.9	1619.3
		14	16:00	132.7	1842.7
		14	24:00	137.4	2131.3
GFM	I-DXM	13	16:00	Detectable	906.3
		13	24:00	Detectable	727.9

TABLA IV.17

Niveles plasmáticos obtenidos después de la administración de :  
 a) albendazol sólo (días 7 y 8 ) y b) albendazol con  
 dexametasona (días 13 y 14).

Paciente	Dia	Conc. plasmática ng/ml.			
		Hora.	9:00	16:00	24:00
DGV	7		198.5	286.7	275.7
	8		128.8	134.1	245.2
	13		1080.2	1633.6	1943.4
	14		1505.2	1371.2	1274.1
RPR	7		1355.0	661.4	749.9
	8		217.4	901.8	1209.5
	13		1427.3	1608.3	1670.9
	14		1199.2	962.9	1834.3
GAD	7		420.3	172.4	-
	8		613.0	623.8	480.4
	13		613.9	164.7	278.1
	14		2867.0	1057.6	1094.7
NTA	7		693.9	1578.4	1616.0
	8		881.9	894.1	1276.1
	13		2079.9	1538.2	2539.9
	14		1619.3	1842.7	2131.1
GFM	7		184.9	672.7	414.9
	8		230.2	549.2	330.7
	13		804.2	906.3	727.8
	14		651.0	1243.9	981.2
DRG	7		--	1130.7	993.8
	8		393.7	--	--
	13		261.2	733.7	568.3
	14		414.4	512.3	782.2

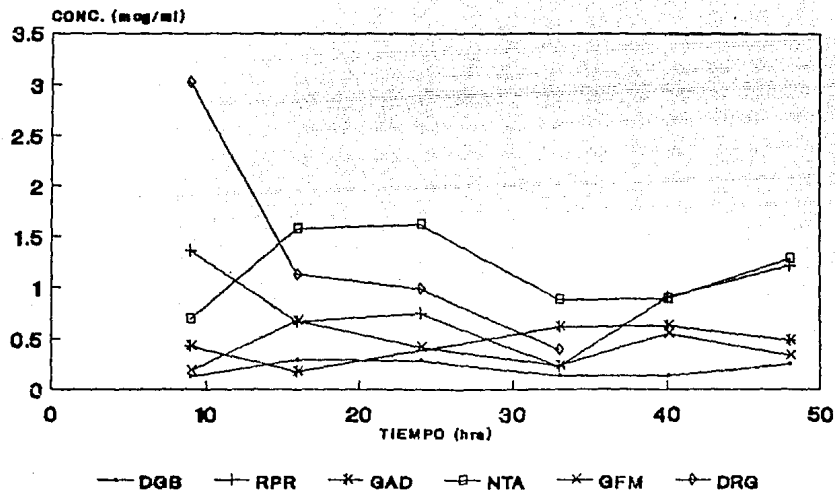


FIG. 4.6 ESTADO ESTACIONARIO SULFOXIDO DE ALBENDAZOL.

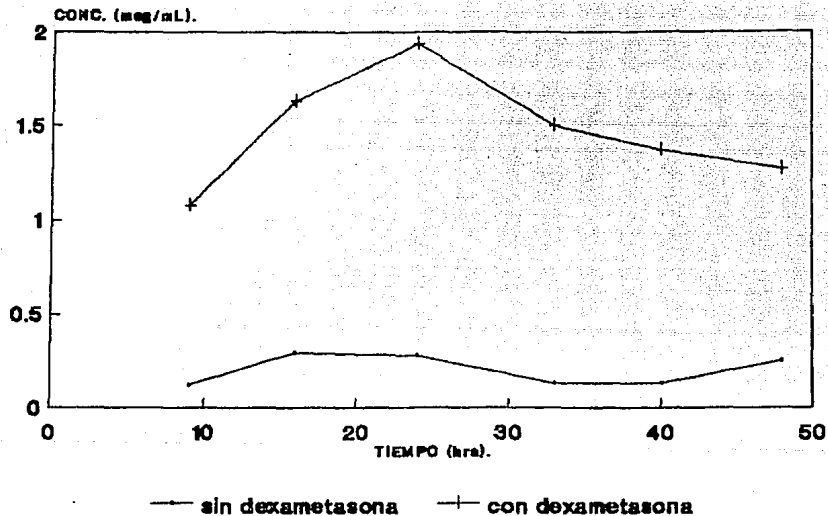


FIG.4.7 INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA  
NIVELES PLASMATICOS DE DGV.

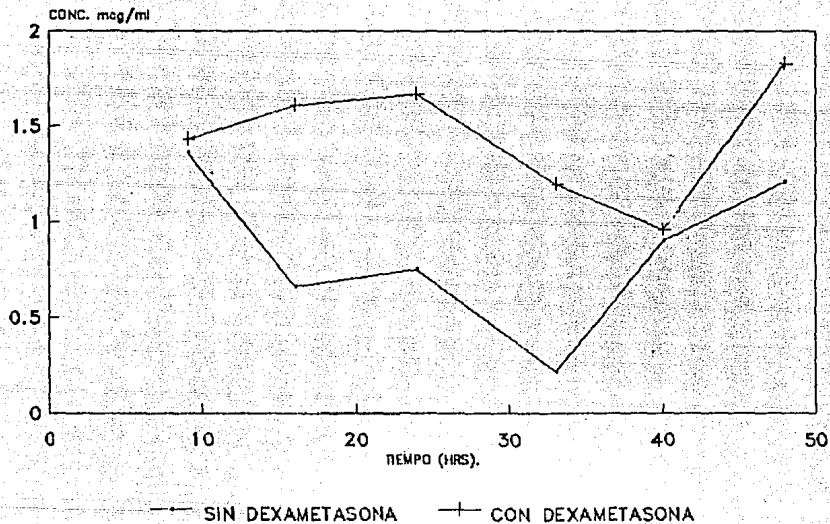


FIG.4.B INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA  
NIVELES PLASMATICOS DE RPR.

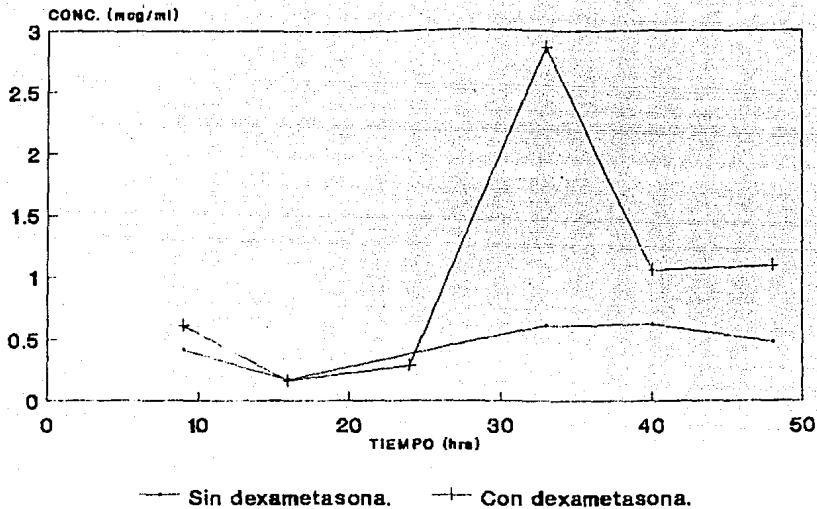
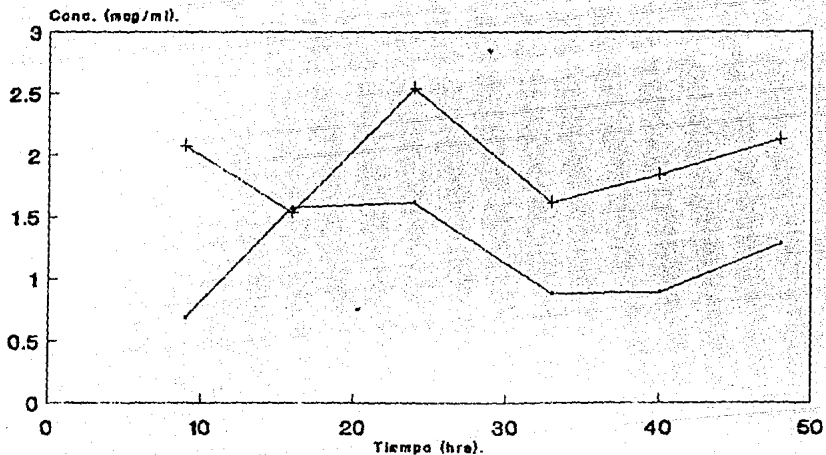


FIG. 4.9 INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA  
NIVELES PLASMATICOS DE GAD.





— Sin dexametasona.    —+ Con dexametasona.

FIG.4.10 INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA  
NIVELES PLASMATICOS DE NTA.

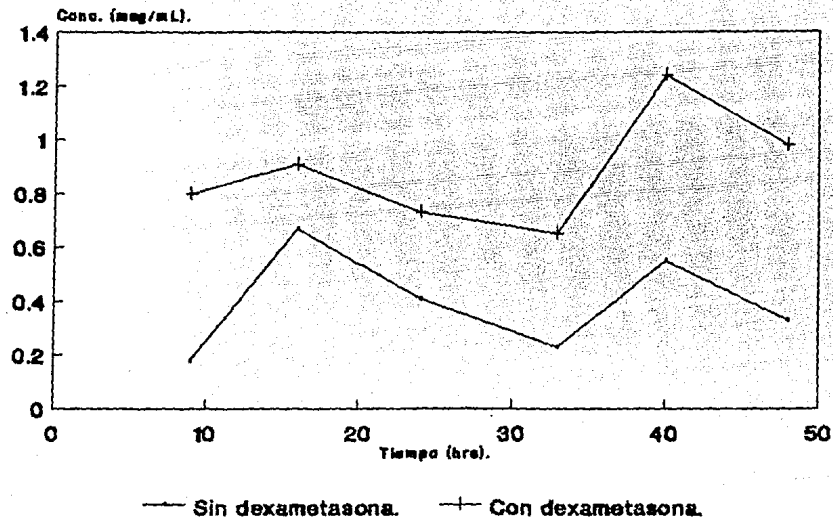


FIG.4.11 INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA  
NIVELES PLASMATICOS DE GFM.

## V. DISCUSION DE RESULTADOS

### 5.1. METODO ANALITICO.

Dado que hasta en fechas recientes se demostró la eficacia del albendazol en el tratamiento de quistes hidatídicos ( 37, 38, 39, 40, 41) existe poca información tanto de sus propiedades fisicoquímicas como farmacocinéticas, así mismo la información acerca de la metodología analítica es muy escasa.

Hasta 1986 existen en la literatura dos métodos por cromatografía de líquidos de alta resolución reportados para la cuantificación de albendazol en plasma (60,72); los cuales requieren un gran volumen de disolvente para la extracción, así mismo uno de los métodos requiere trabajar con un volumen de 4 ml de plasma y en ambos métodos la recuperación es baja.

El método desarrollado en este trabajo es sensible, y presenta las siguientes ventajas:

- Requiere un volumen de muestra de 2 ml
- El tratamiento de la muestra es rápido ya que no se realizan extracciones con disolventes orgánicos.
- En una sola corrida cromatográfica se cuantifican albendazol y sulfóxido de albendazol.
- Se obtiene una recuperación cercana al 100% tanto para el albendazol como para el sulfóxido de albendazol.

De los resultados de validación se encontró que:

#### 5.1.1. Selectividad:

De acuerdo con los cromatogramas mostrados en la figura 4.1, se puede observar que no se encuentran señales de componentes del plasma, ni de líquido cefalorraquídeo, que interfieran en la determinación de los compuestos en estudio (albendazol y sulfóxido de albendazol) ni del estándar interno (mebendazol); así mismo estos 3 compuestos presentan una buena resolución entre ellos, por lo cual el método es selectivo ya que es capaz de distinguir entre el fármaco y su metabolito.

### 5.1.2. Linearidad :

En las tablas IV.1 y IV.2 se puede observar que los coeficientes de correlación obtenidos para 4 curvas de calibración en el rango de concentraciones de 60 a 1000 ng/ml para albendazol y 30 a 1000 ng/ml para sulfóxido de albendazol se encuentran entre 0.9992 y 0.9999 , por lo cual el método cumple con el criterio de linealidad en el rango de concentraciones probadas.

### 5.1.3. Repetibilidad el mismo día:

De acuerdo con las tablas IV.3 y IV.4 los valores máximos de coeficiente de variación en por ciento obtenidos en muestras preparadas el mismo día fueron 6.05 % para el albendazol y 7.06% para el sulfóxido de albendazol; dado que estos valores son menores al 10 % , el método cumple con el criterio de precisión.

TABLA V.1

Repetibilidad del método entre días para el albendazol.

Análisis de varianza.

Fuente de variación	gl	SC	MC	F
Días	1	0.0152	0.0152	19.48 <sup>s</sup>
Error experimental	5	0.0047	0.00078	

s. - significativa.

F  $\alpha$  5% = 5.99

TABLA V.2

Repetibilidad del método entre días para sulfóxido de albendazol.

Análisis de varianza.

Fuente de variación	gl	SC	MC	F
Día	1	0.3251	0.3251	47.8 <sup>s</sup>
Error experimental	5	0.0408	0.0068	

s. - significativa.

F  $\alpha$  5% = 5.99

#### 5.1.5. Concentración Mínima Cuantificable:

De acuerdo con los criterios de validación en fluidos biológicos (73) se considera confiable una determinación si a ese nivel de concentración se tiene un coeficiente de variación inferior al 10% . En base a ese criterio se establecieron los límites inferiores de cuantificación del método, los cuales fueron 80 ng/ml para el albendazol y 20 ng/ml para el sulfóxido de albendazol. Estos valores garantizan el poder realizar estudios de farmacocinética ya que en reportes anteriores las concentraciones mínimas del sulfóxido de albendazol encontradas en plasma fueron entre 20 y 50 ng/ml después de la administración de una dosis de 400 mg de albendazol.

#### 5.1.6. Estabilidad de las muestras:

En las tablas IV.7 y IV.8 se puede observar que el coeficiente de variación de las determinaciones realizadas en 4 semanas es de 3.9 % para el sulfóxido de albendazol y de 4.93 % para el albendazol lo que indica que no se presentaron variaciones en cuanto a las concentraciones plasmáticas de albendazol y sulfóxido de albendazol durante cuatro semanas de almacenamiento en congelación.

Al efectuar el análisis de varianza se encontró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones realizadas durante un mes, por lo cual las muestras pueden ser congeladas a  $-4^{\circ}\text{C}$  durante este tiempo sin que la muestra sufra degradación (tablas V.3 y V.4).

TABLA V.3

Estabilidad de las muestras de albendazol a  $-4^{\circ}\text{C}$ .

Análisis de varianza.

Fuente de variación	gl	SC	MC	F
Semana	3	55.0298	18.6433	0.7014ns
Error experimental	8	212.6503	26.5813	

ns. - no significativa.



TABLA V.4

Estabilidad de las muestras de sulfóxido de albendazol a -4°C.  
Análisis de varianza.

Fuente de variación.	gl	SC	MC	F
Semanas	3	89.0167	29.6722	3.581ns
Error experimental	7	58.3274	8.3325	

ns. - no significativa

## 5.2 RELACION DE NIVELES DE ALBENDAZOL Y/O SULFOXIDO DE ALBENDAZOL ENTRE LIQUIDO CEFALORRAQUIDEO Y PLASMA ( CFR/PLASMA )

En este estudio el albendazol no pudo ser detectado ni en plasma ni en líquido cefalorraquídeo, con excepción del paciente SD donde la concentración del albendazol fue de 119.2 ng/mL.

En la tabla IV.12 se observan los resultados de concentración plasmática y concentración en líquido cefalorraquídeo en el estado estacionario, así como la relación CFR/plasma para los 18 pacientes que participaron, en la que se puede notar la gran variabilidad interindividual en cuanto a concentración plasmática de sulfóxido de albendazol en los pacientes y como consecuencia la variabilidad interindividual en los niveles en líquido cefalorraquídeo.

El paso del albendazol y/o su metabolito a través de la barrera hematoencefálica no ha sido reportado en la literatura. En este trabajo se encontró que el metabolito atraviesa la barrera y se encuentra en concentraciones cuantificables en el líquido cefalorraquídeo.

La relación promedio de los niveles de sulfóxido de albendazol entre líquido cefalorraquídeo y plasma fue de 0.422 con una desviación estándar de 0.17. En 13 de los 18 pacientes la relación CFR/plasma fue superior a 0.3 , lo cual indica que en la mayoría de los casos, un porcentaje superior al 30 % de la concentración plasmática de ABZSO llega al líquido CFR.

Existen reportes en la literatura indicando que el ABZSO presenta actividad antihelmíntica y contra quistes hidatídicos (44,45,52,53,54). Marriner y col.(55) encontraron concentraciones de ABZSO en fluido abomasal paralelas a las concentraciones plasmáticas, en base a lo cual proponen que también a nivel del tracto gastrointestinal el sulfóxido de albendazol contribuye a la acción antihelmíntica del albendazol contra nemátodos, tremátodos y céstodos.

De los resultados obtenidos en el presente trabajo es posible suponer que la efectividad del ABZ contra los cisticercos se debe también a este metabolito.

Dado que la actividad del ABZSO directamente sobre el cisticerco no ha sido evaluada, sería importante realizar este tipo de estudios con el fin de apoyar la hipótesis planteada. En el presente trabajo no fue posible establecer una relación clara entre la concentración y la efectividad, ya que incluso aquellos pacientes con una baja concentración de sulfóxido de albendazol en líquido cefalorraquídeo presentaron remisión de lesiones, de manera que se puede asumir que la dosis administrada es la adecuada para el tratamiento de esta enfermedad.

### 5.3 ESTUDIO DE FARMACOCINETICA.

En el presente estudio el sulfóxido de albendazol pudo ser cuantificado a todos los tiempos de muestreo, los niveles plasmáticos encontrados para cada paciente, se presentan en el apéndice "1". El albendazol sólo fue detectado en dos pacientes durante los primeros tiempos de muestreo obteniéndose en concentraciones muy bajas; estos dos casos se muestran en la tabla IV.15.

Los resultados obtenidos en el presente trabajo concuerdan con los de otros investigadores, los cuales encontraron que el albendazol se metaboliza rápida y extensamente tanto en el hombre (57,58,60) , como en diferentes especies animales (55,56,61,62), por lo que prácticamente no es detectable en plasma. Considerando que en este estudio la dosis administrada fué mayor, esto podría ser la causa de los casos aislados en que fué detectado el albendazol.

#### Parámetros farmacocinéticos.

En la tabla IV.12 se presentan los parámetros farmacocinéticos de los seis pacientes participantes. En la que se puede notar la gran variabilidad interindividual en cuanto a concentración plasmática máxima y area bajo la curva. Marriner y Col. (57) y Penicaut y Col. (58) encontraron la misma variabilidad en voluntarios sanos, la cual puede atribuirse a diferencias en la absorción del albendazol. Dada la baja solubilidad en agua de este fármaco, es de esperarse una absorción limitada por la velocidad de disolución.

Al comparar los resultados de otros autores (57,58,59) que utilizaron una dosis de 400 mg con los parámetros obtenidos aquí, con una dosis de 15 mg/Kg de peso; se observa cierta proporcionalidad del área bajo la curva y de la concentración plasmática máxima con respecto a la dosis, sin embargo la variabilidad interindividual observada en todos los estudios no permite hacer una comparación de los promedios de éstos parámetros farmacocinéticos .

En el presente estudio, el albendazol fué administrado con una mezcla de aceite de oliva:leche 20:80, ya que se ha encontrado que la absorción del albendazol mejora con la administración conjunta de grasas (57,59). Al parecer la acción detergente de los ácidos biliares, liberados por la presencia de grasas en el intestino ayuda a solubilizar el fármaco.

De acuerdo con la tabla IV.12, el tiempo para alcanzar la máxima concentración plasmática se localiza entre las 2 y 12 horas, sin embargo los pacientes RPR , GAD y NTA presentaron un doble pico, y el tiempo que aparece en la tabla, corresponde en el caso de GAD y NTA al primer pico y en caso de RPR al segundo; considerando sólo el primer pico, éste se presenta entre las 2 y las 6 horas. Este rango concuerda con los tiempos máximos reportados (1 a 6 horas) por otros autores (57,58).

H. Lange y Col. (59) reportan que en la administración en ayunas el tiempo máximo se alcanza entre las 1 y 3 horas después de la administración, y en la administración con un desayuno estándar los valores se encuentran entre 3.5 y 6 horas. Aparentemente se presenta un retraso en el tiempo máximo por la presencia de alimentos. El autor reporta que el retraso en el vaciamiento gástrico contribuye a una mayor disolución del fármaco y de esta forma se favorece la absorción.

Considerando que en este estudio el fármaco se administró con grasa, podría esperarse de acuerdo con lo anterior, un tiempo más prolongado para alcanzar la máxima concentración con respecto a la administración en ayunas y esto concuerda con el rango de tiempos máximos observado.

G. Prieto (65) reporta que la principal vía de absorción del alendazol en ratas es la gástrica; si en el humano el comportamiento es el mismo, es probable que el retraso en el vaciamiento gástrico aumente la absorción del fármaco.

### Eliminación.

Los valores de vida media de eliminación obtenidos en cuatro de los pacientes fueron 11.3, 10, 13.4 y 10.6 hrs (promedio 11.3 hrs y desviación estándar de 1.48 horas).

Se encontró que la eliminación del sulfóxido de albendazol presenta una menor variabilidad interindividual, sin embargo los pacientes DRG y NTA presentaron diferencias con respecto al resto de los pacientes. Para DRG el tiempo de vida media fué de 23.5 horas, aproximadamente el doble de lo encontrado en los demás pacientes. En la tabla III.4 se encuentran las características físicas de los pacientes, en la que se puede observar que en 5 pacientes el rango de edad oscila entre 34 y 38 años y un sólo paciente, DRG, es de edad avanzada (65 años). De este dato se podría suponer que la edad posiblemente ejerce alguna influencia sobre la eliminación del metabolito. El tiempo de vida media del paciente NTA fué de 6.0 horas. No se encontró ninguna característica en particular que explique el tiempo de vida media más corto en este paciente.



El tiempo de vida media de eliminación reportado por Penicaut (58), fué entre 8 y 9 horas, en voluntarios sanos. En este trabajo se encontró que en la mayoría de los pacientes con neurocisticercosis, el tiempo de vida media de eliminación fué alrededor de 12 horas.

Los valores de tiempo medio de residencia, calculados de acuerdo a las ecuaciones descritas en el apéndice 2 , se presentan en la tabla IV.15 en la que se observa que van de 10.53 a 19.09 horas. Este parámetro presenta una menor variabilidad interindividual y no fué afectado por la característica de un doble pico.

Pacientes en los que se presentó un doble pico.

Los perfiles de concentración plasmática contra tiempo de los pacientes NTA y GAD presentaron la característica de un doble pico , los cuales se esquematizan en la figura 4.5. Así mismo el paciente RPR , presentó un tiempo máximo de 12 horas por lo que se sospecha que este paciente también podría haber presentado un doble pico y que probablemente el primero no fué detectado por el esquema de muestreo.

Este doble pico podría deberse :

- a) Que se presente recirculación enterohepática
- b) Que existan ventanas de absorción
- c) A un fenómeno dependiente del vaciamiento gástrico.

A continuación se discutirán cada una de las posibilidades mencionadas.

a) La recirculación enterohepática, es factible en aquellos compuestos que se excreten en gran proporción por vía biliar. En el caso del sulfóxido de albendazol se ha reportado que la principal vía de eliminación es la urinaria (56,58). Marriner y Col. (57) , encontraron concentraciones biliares bajas de sulfóxido de albendazol en relación a la concentración plasmática en un paciente con hidatidosis y asumen que ésta es una vía de menor importancia en la eliminación del sulfóxido de albendazol. Sin embargo otro autor (60) encuentra altas concentraciones de sulfóxido de albendazol en bilis de pacientes con hidatidosis. Prieto y Col. (65) encontraron concentraciones importantes de sulfóxido de albendazol en bilis de rata , por lo que estos autores no descartan la posibilidad de una recirculación enterohepática.

Desde el punto de vista de parámetros farmacocinéticos la recirculación enterohepática aparentemente incrementa la vida media de eliminación alterando a su vez : Concentración plasmática máxima, tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima y la forma de la curva, sin embargo el area bajo la curva es un parámetro que no se altera por la recirculación (74).

Al analizar los parámetros farmacocinéticos de la tabla IV.12 la vida media de eliminación de aquellos pacientes que presentaron un doble pico de absorción no resultó mayor que para aquellos que no lo presentaron, así mismo en la tabla IV.16 se observa que el tiempo medio de residencia, tampoco resultó afectado. En cuanto al parámetro de area bajo la curva, éste se vió sensiblemente incrementado en el caso de los dobles picos. Estos resultados no concuerdan con los principios supuestos para una recirculación enterohepática.

B) La teoría de Kubler y Suverkrup establece la posibilidad de que la presencia de dobles picos se deba a la existencia de ventanas de absorción, es decir segmentos específicos del tracto gastrointestinal en donde se lleva a cabo la absorción. En estos casos el único parámetro farmacocinético afectado es el área bajo la curva la cual aumenta con la presencia del doble pico (75). Esta característica fué observada en los pacientes que presentaron el doble pico.

c) Existe también la teoría de que los dobles picos pueden ser un fenómeno dependiente del vaciamiento gástrico y del flujo intestinal, procesos fisiológicos dependientes a su vez de la motilidad gastrointestinal (76).

En investigaciones realizadas sobre este fármaco en rumiantes se ha demostrado que después de su administración oral, el metabolito activo se encuentra presente en el fluido abomasal, a pesar de no encontrarse evidencia de metabolismo a nivel del tracto gastrointestinal. Los autores proponen que dicho metabolito difunde pasivamente desde el compartimiento sistémico al tracto gastrointestinal y viceversa, dando lugar a un reciclado que aumenta el tiempo de exposición de los parásitos al antihelmíntico, lo cual mejora la efectividad de los fármacos.(55).

B) La teoría de Kubler y Suverkrup establece la posibilidad de que la presencia de dobles picos se deba a la existencia de ventanas de absorción, es decir segmentos específicos del tracto gastrointestinal en donde se lleva a cabo la absorción. En estos casos el único parámetro farmacocinético afectado es el área bajo la curva la cual aumenta con la presencia del doble pico (75). Esta característica fué observada en los pacientes que presentaron el doble pico.

c) Existe también la teoría de que los dobles picos pueden ser un fenómeno dependiente del vaciamiento gástrico y del flujo intestinal, procesos fisiológicos dependientes a su vez de la motilidad gastrointestinal (76).

En investigaciones realizadas sobre este fármaco en rumiantes se ha demostrado que después de su administración oral, el metabolito activo se encuentra presente en el fluido abomasal, a pesar de no encontrarse evidencia de metabolismo a nivel del tracto gastrointestinal. Los autores proponen que dicho metabolito difunde pasivamente desde el compartimiento sistémico al tracto gastrointestinal y viceversa, dando lugar a un reciclado que aumenta el tiempo de exposición de los parásitos al antihelmíntico, lo cual mejora la efectividad de los fármacos. (55).

G. Prieto y Col. (65) encontraron en ratas, dos sitios de absorción para el albendazol; uno principal a nivel gástrico y un sitio de absorción secundario en el intestino, el autor propone que el metabolito del albendazol puede ser excretado a través de fluido biliar y por lo tanto en este segundo sitio se puede absorber tanto el albendazol como el metabolito .

En los reportes de farmacocinética de albendazol en humanos (56,57,58), no se ha discutido la presencia de un doble pico de absorción, a pesar de que también se presentó este fenómeno. De las teorías asentadas anteriormente es posible suponer que el doble pico se debe principalmente a la presencia de ventanas de absorción o bien a que la absorción de este fármaco esté influenciada en gran medida por el vaciamiento gástrico.

#### 5.4 INFLUENCIA DE LA DEXAMETASONA SOBRE LOS NIVELES PLASMATICOS DE SULFOXIDO DE ALBENDAZOL.

La administración de dexametasona en este grupo de pacientes dió lugar a un cambio visible en los niveles plasmáticos en estado estacionario de sulfóxido de albendazol. Como se puede observar en las figuras 4.7, 4.8, 4.9, 4.10 y 4.11, se presentó un inesperado incremento en los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol en todos los pacientes cuando se administró dexametasona en forma simultánea con el albendazol.

En este estudio cada paciente fue su propio control, ya que cada uno de ellos participó en los dos tratamientos (albendazol sólo y albendazol + dexametasona), de tal forma que la elevación de los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol se puede atribuir únicamente a la administración de la dexametasona.

Debido a la gran variabilidad en los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol, se utilizó una prueba estadística no paramétrica: la prueba de rangos de Wilcoxon (77,78), a fin de comparar los valores de concentración plasmática de sulfóxido de albendazol después de la administración conjunta del albendazol con la dexametasona y sin ésta. La prueba demostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos.

Una característica más, observada cuando se administró la dexametasona, fué que en algunos pacientes en los que no se había detectado el albendazol, al administrar la dexametasona conjuntamente éste pudo ser detectado y en algunos casos cuantificado, por lo que es posible que la absorción del albendazol se vea incrementada por influencia de la dexametasona. La interacción farmacocinética de la dexametasona con el albendazol no pudo ser determinada con los datos aportados por este trabajo; se justificaría la realización de investigaciones posteriores al respecto. Sin embargo esta información tiene una aplicación terapéutica importante, ya que a diferencia del praziquantel el cual no se recomienda administrar simultáneamente con la dexametasona debido a la disminución de los niveles plasmáticos del primero, el albendazol si puede administrarse conjuntamente con la dexametasona para el manejo de las reacciones adversas sin el riesgo de una posible disminución en la efectividad del tratamiento .

El hecho de que los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol se vean incrementados sin presentarse síntomas de toxicidad en el periodo de tiempo en que fueron administrados hace factible la administración simultánea de ambos fármacos, lo cual representa un beneficio inmediato para aquellos pacientes que sufren de reacciones inflamatorias severas.



## VI. CONCLUSIONES

1.- Se desarrolló un método analítico , para la cuantificación de albendazol y de su metabolito principal el sulfóxido de albendazol. El método es sencillo rápido , cumple con los criterios de validación para ambos compuestos y puede ser utilizado tanto para el monitoreo de las concentraciones de los compuestos en plasma como en estudios de farmacocinética y de biodisponibilidad.

2.- En la mayoría de los pacientes el albendazol no fue detectado ni en plasma ni en líquido cefalorraquídeo, sin embargo su principal metabolito el sulfóxido de albendazol pudo ser determinado a todos los tiempos de muestreo . Se encontró que los niveles plasmáticos de éste metabolito ,presentaron una gran variabilidad interindividual, lo cual puede deberse a diferencias en la absorción del fármaco.

3.- El sulfóxido de albendazol, atraviesa la barrera hematoencefálica y se encontró en concentraciones cuantificables en líquido cefalorraquídeo. Los niveles de sulfóxido de albendazol en este fluido también presentaron una gran variabilidad interindividual. La concentración de sulfóxido de albendazol en líquido cefalorraquídeo fue aproximadamente del 30 al 60 % de la concentración plasmática, por lo que es posible que el sulfóxido de albendazol sea el responsable del efecto terapéutico del albendazol sobre los cisticercos.

4.- El modelo farmacocinético ajustado en dos de los casos para el sulfóxido de albendazol fue un modelo abierto de dos compartimientos, en un paciente el mejor ajuste fue a un modelo abierto de un compartimiento. En algunos pacientes, el sulfóxido de albendazol presentó la característica de un doble pico, por lo que no fueron ajustados a ningún modelo farmacocinético.

Los parámetros concentración plasmática máxima y area bajo la curva presentaron gran variabilidad interindividual. Se encontró una vida media de eliminación entre 10 y 13 horas. En base a este tiempo de vida media, se propone modificar el régimen de dosificación administrando la misma dosis 2 veces al día (c/12Hrs), en lugar de 3 veces como se prescribe en la actualidad.

5.- En el estado estacionario los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol en el régimen de dosificación utilizado presentaron variabilidad tanto intra como interindividual.

6.- Se encontró un incremento estadísticamente significativo de aproximadamente el 50 % en los niveles plasmáticos del sulfóxido de albendazol en el estado estacionario, cuando éste se administró simultáneamente con dexametasona. No se observaron efectos colaterales atribuibles a la administración simultánea de albendazol y dexametasona, durante el período de tiempo en el cual se administraron, de tal forma que en la terapia de la neurocisticercosis es factible tratar la parasitosis y el proceso inflamatorio mediante la administración conjunta de albendazol y dexametasona, sin disminuir la efectividad cisticida del fármaco.

## VII. BIBLIOGRAFIA.

1.-

Del Brutto O., Sotelo J.

Neurocisticercosis.

Medicina de hoy. 8:21-24. (1987).

2.-

Tay , Lara, Velasco y Gutierrez .

Parasitología Médica.

Editor. (1985).

3.-

Sotelo J. , Del Brutto O.

Therapy of neurocysticercosis.

Child's Nerv. Syst. 3:208-211. (1987).

4.-

Sotelo J. , Guerrero V. , Rubio F.

Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms.

Arch. Intern. Med., 145: 442-445 . (1985).

5.-

Otero E. , Vega G. , Romano V.

Epilepsia principios y práctica. (Epilepsia y neurocisticercosis).

Camelice. 199-205. (1984).

6. -

Robles C. , Chavarria M.

Un caso de cisticercosis cerebral, curado medicamente.

Gaceta médica de México. 116: 65-71. (1980).

7. -

Sotelo J., Escobedo F., Rodriguez J., Torres B. , Rubio F

Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel.

The New England Journal of medicine. 310: 1001-1007 . (1984).

8. -

Sotelo J. , Torres B. , Rubio F. , Escobedo F., Rodriguez J.

Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: long-term follow-up.

Neurology. 35: 752-755. (1985).

9. -

Parish R.C. , Theodorides V.J. , Gyurik R.J.y Di Cuollo C.J.

Introducción al albendazol.

Compendium de investigaciones clínicas latinoamericanas. 1:

51-55. (1981).

10. -

Escobedo F. , Penagos P. , Rodriguez J. , Sotelo J.

Albendazole therapy for neurocysticercosis.

Arch. Intern. Med. 147: 738-741. (1987).

11. -

Sotelo J. ,Penagos P. ,Escobedo F .

Albendazole versus praziquantel for therapy of neurocysticercosis: A controlled trial.

Arch. Neurol. 45 : 532-534 . (1988).

12. -

Lawrence D. ,De Ghetaldi, Norman R. ,Douville A.

Praziquantel for cystercosis of the brain parenchyma.

The New England Journal of Medicine. 311: 732-734. (1984)

13. -

Vazquez M. , Jung H. , Sotelo J.

Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously.

Neurology. 37: 1561-1562. (1987).

14. -

Sotelo J .

Cysticercosis.

Current Therapy in neurologic disease. 2: 114-117 . (1987).

15. -

Smith Kline and French. Chemistry, Pharmacology and pharmacokinetics of albendazole. Comunicación personal.

16. -

Bogan J.

Albendazole.

Drug of Today. XV: 87-91 . (1979).

17.-

Coura C., Velho Soli A. , Dos Santos N. ,De Castro T., Willcox H  
Tratamiento de las helmintiasis intestinales con albendazole,  
un derivado benzimidazolico nuevo. Estudio doble ciego.  
Compendium de Investigaciones clinicas latinoamericanas. 1:  
67-73 . (1981).

18.-

Corua C., Velho Soli A. ,Willcox H.

Ensayo con albendazol en el tratamiento de las helmintiasis de  
los niños.

Idem.: 75-81

19.-

Baranski M. C. , Da silva A.F. , Guimaraes L.M.

Tratamiento de las helmintiasis intestinales con  
albendazol, un nuevo antihelmintico del grupo de los  
benzimidazoles. Estudio doble ciego.

Idem.: 82-89.

20.-

Salazar S, Ortega H.I. Ensayo clinico doble ciego con albendazol  
en México.

Idem: 90-95

21.-

Cruz L.A.

Estudio en población abierta con albendazol.

Idem: 99-103

22. -

Lumbreras H., Tello R., Antúnez A., Campos M., Guerra H. y Soto  
Ensayo terapéutico controlado de albendazol en helmintiasis  
intestinal.

Idem: 104-109.

23. -

Botey M.A.

La investigación clínica de albendazol en América Latina.

Idem: 110-113.

24. -

Pene P., Ngembi N'Bina C., Vincentelli J., Bourderieux Ch. y  
Rossignol J.

El albendazol en niños.

Idem. , 114-116.

25. -

Rossignol J.F.

Albendazol: Estudios clínicos realizados en Francia y Africa  
Occidental. Informe sobre 1,034 casos.

Idem: 117-125.

26. -

Ramalingam S., Sinniah B. y Krishanan U.

Albendazole, an effective single dose broad spectrum  
anthelmintic drug.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 32: 984-989 . (1983).



27. -

Pene P. , Vicentelli JM: , Soula G. , Delmont J. , Rossignol JF.  
Treatment of intestinal nematode infections with  
albendazole. Preliminary results.

Bull. Soc. Pathol. Exoct. Filiales. 74:590-594. (1981).

28. -

Maisonneuve H. , Piens MA. , Mojon M. . Garin J P.  
Albendazole. Evaluation of tolerance and efficacy in oxyuriasis,  
trichocephalialis, ankylostomiasis, ascariidiasis, anguilluliasis.

Bull. Soc. Pathol. Exot filiales. 74:434-444 . (1981).

29. -

Agudelo G. . Guerra A. , Amezquita M. , Levy G. ,  
Eficacia clínica del albendazol en niños. Estudio controlado.  
Investigación Médica Internacional . 14:20-24 (1987).

30. -

Teesdale C. H. , Burnham G. M.  
Albendazol in children with hookworm infection.

Annals of Tropical medicine and parasitology. 80: 565-567.  
(1987).

31. -

H. Maisonneuve, J.F. Rossignol.  
Ovicidal effect of albendazole in human ascariasis,  
ancylostomiasis and trichuriasis.

Annals of tropical medicine and parasitology. 74:79-82 . (1985).

32. -

Misra P. K. , Pande N. K. and Jagota S. C. .

Albendazol in the treatment of intestinal helminthiasis in children.

Current Medical Research and opinion. 9: 516-519 . (1985).

33. -

Cline B. L. , Little M. D. , Bartholomew R. K. and Halsey N. A.

Larvicidal activity of albendazole against necator americanus in human volunteers.

Am. J. Trop. Med. 33:387-394. (1984).

34. -

Salazar S. , Arteaga H. I.

Tratamiento abierto de himenolepiasis con albendazol.

Compendium de investigaciones clinicas latinoamericanas.

1:96-98 .(1981).

35. -

Pamba HO. , Bwibo NO. ,Chunge CN: , Estambale E.

A study of the efficacy and safety of albendazole (Zentel) in treatment of intestinal helminthiasis in Kenyan children less than 2 years of age.

East. Afr. Med. J. 66:197-202. (1989).

36. -

Informe de la editorial. The Lancet september 22 pag. 675-678. (1984).

37. -

Wilson J.F., Rausch R.L., McMahon B.J., Schantaz P.M., Trujillo D.E. and O'Gorman M.A..

Albendazol therapy in alveolar hydatid disease: A report of favorable results in two patients after short-term therapy.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 37:162-168. (1987).

38. -

Fournier J.P., Marty P., Bernard E., Leloire P., Dellamonica P., Le Fichoux Y.

Spinal hydatidosis treated by albendazole. A propos of 2 cases. Pathol. Biol. Paris. 33:611-613. (1985).

39. -

Morris D.L., Dykes P.W., Marriner S., Bogan J., Burrows F., Skeene Smith H., Clarkson M.J.

Albendazole objective evidence of response in human hydatid disease.

JAMA. 253:2053-2057. (1985).

40. -

Morris D.L., Chinnery J.B., Georgiou G., Slamatakis G., Golematas B.

Penetration del albendazole sulphoxide into hydatid cysts.

Gut. 28:75-80. (1987).

41. -

Todorov T. ,Jutova K. , Petkov D. , Balkanski G.

Albendazole treatment of multiple cerebral hydatid cysts: Case report.

Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 82:150-152. (1988).

42. -

P. Chapoy , J.P. Giraud, M. Quillili.

Albendazole: does it increase the risk of rupture for hidatid cyst of the liver ? .

Gastroenterol. clin. Biol. 9:167-188. (1985).

43. -

Choudhuri G. , Prasad R. , Tantry B.V. , Sharma M.P. ,Tandon R.

Poor response to long-term albendazole therapy of hydatid liver cysts.

Scand J. Infect. Dis. 21:323-325 . (1989).

44. -

D.L. Morris .

Pre operative albendazole therapy for hydatid cyst.

Br. J. Surg. 74:805-806. (1987).

45. -

Chinnery J. , Morris D.

Effect of albendazole sulphoxide on viability of hydatid protoscoleces.

Trans R. Soc. Trop. Med. 80: 815-817 . (1986).

46. -

Agapejev S., Alves M.D., Barraviera B., Marcondes M.J., Marques P.P., Pôncio M. R., Kamegasawa A. and Anete K.

Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dextrochloropheniramine.

Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 83:377-383 . (1989).

47. -

Téliez G.E., Ramos M.C., Dufour L., Montante M., Tellez E. Jr., Rodríguez J., Francisco Gómez M.F., Mireles E.

Treatment of neurocysticercosis with flubendazole.

Am. J. Trop. Med. Hyg. 33:827-831 . (1984).

48. -

Rossignol J.F., Friedman J.C., Arrouseau M., DiCuollo C.T.

Albendazol: Toxicologia animal.

Compendium de investigaciones clinicas latinoamericanas. 1:58-60 (1981).

49. -

Berndtson W., Chenoweth P., Olar T., Pickett B., Seidel G.

Influence of albendazole on reproductive function of bulls.

Am. J. Vet. Res. 41:840-844. (1980)

50.-

Steiger U. , Cotting J. , Reichen J.

Albendazole treatment of equinococcosis in human: effects on microsomal metabolism and drug tolerance.

Clin. Pharmacol. Ther. 47:347-353 . (1990).

51.-

Sotelo J. , Penagos P. , Escobedo F. , Del Brutto O.

Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis.

Arch. Neurol. 45:1130-1133. (1988).

52.-

Barrowman M. , Marriner S. and Bogan J.

The fumarate reductase system as a site of anthelmintic attack in ascaris suum.

Bioscience reports 4:879-883. (1984).

53.-

Barrowman M. , Marriner S. and Bogan J.

The binding and subsequent inhibition of tubulin polymerization in ascaris suum (in vitro) by benzimidazole anthelmintics.

Biochemical Pharmacology 33:3037-3040. (1984).

54. -

Christina M. Ireland, Keith Gull, Winston E. Gutteridge,  
Cristopher I. Pogson.

The interaction of benzimidazole carbanates with mammalian  
microtubule protein.

Biochemical Pharmacology. 29: 2680-2682. (1979).

55. -

Marriner S. and Bogan J.

Pharmacokinetics of albendazole in sheep.

Am. J. Vet. Res. 41: 1126-1129. (1980).

56. -

Penicaut B., Beck C., Maugein Ph., Parish R., Randolph W,  
DiCuollo C. y Rossignol J.

Albendazol: perfil farmacocinético.

Compendium de investigaciones clinicas latinoamericanas. 1: 61-66  
(1981).

57. -

Marriner S, Morris D., Dickson B. and Bogan J.

Pharmacokinetics of albendazole in man.

Eur. J. Clin. Pharmacol. 30: 705-708. (1986).

58. -

Penicaut B. ,Maugein , Maisonneuve H. and Rossigno J.F.  
Pharmacocinétique et métabolisme urinaire d'albendazole chez  
l'homme.

Bull. Soc.Pathol.Exot filialis. 78: 698-708. (1983).

59. -

Lange H. , Eggers R. and Bircher J.  
Increased systemic availability of albendazole when taken with  
a fatty meal.

Eur.J.Pharmacol . 34: 315-317 .(1986).

60. -

Meulemans A. ,Giovanangeli M. , Mohler J. , Vulpillat M. . Hay  
J. , Saimot A.

High performance liquid chromatography of albendazole and  
its sulfoxide , metabolite in human organs and fluids during  
hydatidosis.

Journal of liquid chromatography .7: 569-580 .(1984).

61. -

Prichard R. , Hennessy D. , Steel J. , Lacey E. , Csiro. Metabolite  
concentrations in plasma following treatment of cattle with five  
anthelmintics.

Research veterinary Science. Vol. 39 pag 173-178. (1985):



62.-

Plusquellec Y. , Steimer J. , Francheteau P., Galtier P., Houin G. An open three compartment model for albendazole and two of its metabolites: identifiability, data fitting and mean residence time.

63.-

Glänzer K. , Pfeiffer H. and Wetzel H.  
Pharmacokinetic study of albendazole and its principal metabolite in cattle.

Acta. Pharm. Technol. 34:108-114. (1988).

64.-

Gyurik R. , Chow A. , Zaber B. , Brunner E., Miller J. , Villan A. , Petka L. and Parish R.

Metabolism of albendazole in cattle, sheep, rats and mice.

The american society for pharmacology and experimental therapeutics. 9:803-808 . (1981).

65.-

Prieto G, Alonso M. , Justel A. and Santos L.

Tissue levels of albendazole after in vivo intestinal and gastric absorption in rats.

Journal of pharmaceutical and biomedical analysis . 6:1059-1063 . (1988).

66. -

Galtier P. , Alvinerie M. , Delatour P.

In vitro sulfoxidation of albendazole by ovine liver microsomes: Assay and frequency of various xenobiotics. Am. J. Vet. Res. 47:447-450. (1986).

67. -

Fargetton X. , Galtier P. and Delatour P.

Sulfoxidation of albendazole by cythochrome P-450 independent monooxygenase from rat liver microsomes.

Veterinary Research Communications. 10:317-324. (1986).

68. -

Souhaili H. , Fargetton X. , Delatour P. and Batt A.

Sulphoxidation of albendazole by the FAD-containing and cytochrome P-450 dependent monooxygenases from pig liver microsomes.

Xenobiotica .7:1159-1168. (1987).

69. -

Souhaili H. , Fargetton X. , Benoit E. , Totis M. and Batt A.

Inducing effect of albendazole on rat liver drug-metabolizing enzymes and metabolite pharmacokinetics.

Toxicology and applied pharmacology.92:141-149 .(1988).

70. -

Shouhaili H. , Mothe O. , Totis M. , Massonc, Batt AM,  
Delatour P. , Slest G.

Albendazole sulfonation by rat liver cytochrome p450c.  
J. Pharmacol. Exp. Ther. 249: 758-764. (1988).

71. -

Rolin S. , Souhaili H. , Batt A. , Levy M. , Bagrel D. and  
Slest G.

Study of the in vitro bioactivation of albendazole in  
human liver microsomes and hepatoma cell lines.  
Cell Biology and toxicology. 5: 1-14. (1989).

72. -

Bogan J. and Marriner S.

Analysis of benzimidazoles in body fluids by high performance  
liquid chromatography.  
Journal of pharmaceutical sciences. 69:422-423. (1980).

73. -

Brooks H. and Weinfeld R.

A validation process for data from the analysis of drug in  
biological fluids.

Drug Development and industrial pharmacy . 11: 1703-1728 .  
(1985).

74. -

Wayne A. C.

Pharmacokinetic and biopharmaceutic parameters during enterohepatic circulation of drug.

Journal of pharmaceutical science. 71: 131-133.(1982).

75. -

Plusquellec Y., Campistron G., Staveris S., Barre J., Jung L., Tillement J. and Hovin G.

A double peak phenomenon in the pharmacokinetics of veralipride after oral administration: a double site model for drug absorption.

Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics. 15: 225-237 . (1987).

76. -

Oberle R. and Amidon G.

The influence of variable gastric emptying and intestinal transit rate on the plasma level curve of cimetidina; An explanation for the double peak.

Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics. 15: 529-541. (1987).

77. -

Steel R.G. , Torrie J.H.

Principles and procedures of statistics a biometrical approach.

Mc.Graw Hill international book company.(1981)

78. -

Siegel S.

Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta.

Trillas (1988).

79. -

Wagner J.

Fundamental of clinical Pharmacokinetics.

Drug Intelligence Publications INC. (1975)

80. -

Yamaoka K. , Nakagawa T. and Uno T.

Statistical moments in pharmacokinetics.

Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics. 8:547-558

(1978).

## APPENDICES.

APENDICE 1.

Concentraciones de sulfóxido de albendazol

PACIENTE DGV.

Tiempo (hrs):	Conc. ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
0	0
1	0.33
2	0.94
3	1.34
4	1.69
6	1.00
8	0.65
12	0.59
24	0.31
48	0.07

PACIENTE RPR.

Tiempo (hrs)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0
1	0.86
2	1.38
3	1.33
4	1.48
6	1.54
8	1.77
12	2.95
24	1.79
48	0.28



PACIENTE GAD.

Tiempo (hrs)

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ ).

0

0

1

0.41

2

1.56

3

1.00

4

1.20

6

1.10

8

1.02

12

0.59

24

0.28

48

0.09

PACIENTE NTA.

Tiempo (hrs)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ ).
0	0
1	0.96
2	1.25
3	2.19
4	2.58
6	2.96
8	0.80
12	2.76
24	0.18
48	0.025

PACIENTE GFM.

Tiempo (hrs)	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )
0	0
1	0.27
2	0.62
3	1.12
4	1.17
6	0.99
8	0.73
12	0.72
24	0.16
48	0.06

PACIENTE DRG.

Tiempo (hrs).

Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ ).

0	0
1	0.16
2	0.43
3	0.45
4	0.43
6	0.25
8	0.17
12	0.11
24	0.06
48	0.03

## APENDICE 2

Cálculo de microconstantes de transferencia para modelo abierto de dos compartimientos, con administración de primer orden.

$$K_{21} = \frac{A_1\beta K_a + A_2\alpha K_a + A_3\alpha\beta}{A_1 * (K_a - \alpha) + A_2 * (K_a - \beta)}$$

$$K_{e1} = \alpha\beta / K_{21}$$

$$K_{12} = \alpha + \beta - K_{21} - K_{e1}$$

Donde  $A_1$ ,  $A_2$  y  $A_3$  son los coeficientes obtenidos para la ecuación de modelo abierto de dos compartimientos, con administración de primer orden y  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $K_a$  los exponentes. (79).

Cálculo de tiempo medio de residencia.

$$AUC = \int_0^{\infty} C_p dt$$

$$MRT = \int_0^{\infty} t C_p dt / \int_0^{\infty} C_p dt$$

$$VRT = \int_0^{\infty} (t - MRT)^2 C_p dt / \int_0^{\infty} C_p dt$$

(80).

**impresos FRANCO**  
CALIDAD Y CUMPLIMIENTO

**GERARDO MOYA**  
Atención Personal

TESIS,  
FOLLETOS,  
LIBROS,  
MECANOGRAFIA EN IBM  
SOCIALES Y COMERCIALES

**PALMA NORTE 519**

**DESP. 603**

**COL. CENTRO**