



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

---

FACULTAD DE QUIMICA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

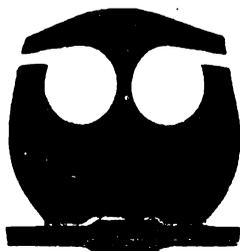
INTERACCION FARMACOCINETICA ENTRE  
PRAZICUANTEL Y CIMETIDINA

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
**MAESTRA EN FARMACIA**  
**(OPCION BIOFARMACIA)**

P R E S E N T A :

**Q.F.B. NELLY NORMA CASTRO TORRES**



CIUDAD UNIVERSITARIA. MEXICO. D. F.

1997



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

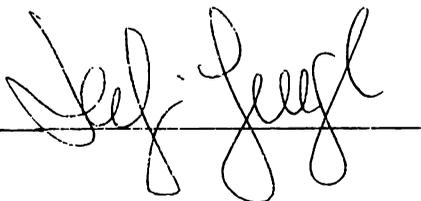
## JURADO ASIGNADO

**PRESIDENTE:** M. en C. José Manuel Morales Hernández  
**VOCAL:** M. en C. Inés Fuentes Noriega  
**SECRETARIO:** M. en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado  
**PRIMER SUPLENTE:** M. en C. Ma. de Lourdes Beatriz Mayet Cruz  
**SEGUNDO SUPLENTE:** M. en C. Dinora Fabiola González Esquivel

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**  
**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA**  
**“MANUEL VELASCO SUAREZ”.**

**ASESOR DEL TEMA:**

M. en C. Helgi Jung Cook



**SUSTENTANTE:**

Q:F:B: Nelly Norma Castro Torres



## **JURADO ASIGNADO**

**PRESIDENTE:** M. en C. José Manuel Morales Hernández  
**VOCAL:** M. en C. Inés Fuentes Noriega  
**SECRETARIO:** M. en C. Sofia Margarita Rodriguez Alvarado  
**PRIMER SUPLENTE:** M. en C. Ma. de Lourdes Beatriz Mayet Cruz  
**SEGUNDO SUPLENTE:** M. en C. Dinora Fabiola González Esquivel

**SITIO DONDE SE DESARROLLA EL TEMA:  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA  
“MANUEL VELASCO SUAREZ”.**

**ASESOR DEL TEMA:**

**M. en C. Helgi Jung Cook**\_\_\_\_\_

**SUSTENTANTE:**

**Q:F:B: Nelly Norma Castro Torres**\_\_\_\_\_

## **DEDICATORIAS**

**Con amor y respeto a mis padres:  
Amparo y Francisco  
Por todo su cariño, esfuerzo y dedicación**

**A mi abuelita María con todo mi cariño**

**A mis hermanos: Javier,  
Rita, Raul, Leticia, Armando, Noemi,  
Francisco, Santa Concepción y  
Ma. Antonieta**

**A todos mis sobrinos (as)  
y a sus pequeños latosos**

**A tí Alfonso que has sido mi apoyo,  
mi amigo y compañero en todo momento y  
por todo lo que representas para mí  
Gracias amor.**

**A todos mis amigos y compañeros  
por su amistad y por tantos gratos  
momentos compartidos**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios por permitirme alcanzar una meta mas y poder compartir éste momento con mis seres queridos**

**A la Universidad Nacional Autonoma de México y a CONACyT por el apoyo recibido para la realización de mis estudios de posgrado**

**A la M. en C. Helgi Jung Cook:**

**Con todo respeto y admiración por permitirme colaborar con ella en sus proyectos de investigación y por el apoyo que me brindó para la realización de éste trabajo**

**A las Maestras Inés y Margarita por el apoyo y confianza que siempre me han brindado**

**A Dinora por toda la ayuda y apoyo que me brindó para la realización de éste trabajo que también es de ella y sobre todo por esa hermosa amistad que no esperaba**

**A Lalo y Manuel por su amistad y su ayuda incondicional que siempre recibí**

**A mis compañeros de maestria Cinthia, Liz y Luis por su valiosa amistad**

**Al departamento de Biofarmacia de la UNAM**

**A mis profesores por su dedicación y por brindar su conocimiento**

**Al personal del INNN y principalmente a todas las personas que contribuyeron a la realización de este trabajo**

**¡Gracias!**

**INDICE**

<b>INDICE</b>	<b>i</b>
<b>LISTA DE TABLAS</b>	<b>v</b>
<b>LISTA DE FIGURAS</b>	<b>vi</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>vii</b>
<b>CAPITULO</b>	
<b>I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>1</b>
<b>II. GENERALIDADES</b>	
<b>2.1 Neurocisticercosis</b>	<b>3</b>
2.1.1 Manifestaciones clínicas	4
2.1.2 Clasificación de la neurocisticercosis	6
2.1.3 Terapia para neurocisticercosis	7
<b>2.2 Prazicuantel</b>	<b>7</b>
2.2.1 Propiedades fisicoquímicas	8
2.2.2 Propiedades farmacológicas	10
2.2.1 Mecanismo de Acción	12
2.2.1 Farmacocinética	15
2.2.4.1. Absorción	
2.2.4.2. Distribución	
2.2.4.3. Metabolismo	
2.2.4.4. Eliminación	
2.2.4.5. Toxicidad	
2.2.4.6. Indicaciones terapéuticas	
2.2.4.7. Presentaciones farmacéuticas	
<b>2.3 Cimetidina</b>	<b>23</b>
2.3.1 Propiedades fisicoquímicas	23
2.3.2 Propiedades farmacológicas	24
2.3.1 Mecanismo de Acción	25

<b>2.3.1</b>	Farmacocinética	25
2.3.4.1.	Absorción	
2.3.4.2.	Distribución	
2.3.4.3.	Metabolismo	
2.3.4.4.	Eliminación	
2.3.4.5.	Tocixidad	
2.3.4.6.	Indicaciones terapéuticas	
2.3.4.7.	Presentaciones farmacéuticas	
<b>2.4</b>	<b>Interaccion de farmacos</b>	30
2.4.1.	Interacción metabólica	32

**III. PARTE EXPERIMENTAL**

<b>3.1. Método analítico para la cuantificación de PZQ en plasma</b>	<b>36</b>
3.1.1. Material y equipo	36
3.1.2. Reactivos	37
3.1.3. Soluciones	38
3.1.3.1. Preparación de soluciones Reactivos	
3.1.4. Procedimiento de extracción de la muestra	39
<b>3.2. validación del método analítico</b>	<b>41</b>
3.2.1. Linealidad	41
3.2.1.1. Linealidad del sistema	
3.2.1.2. Linealidad del Método	
3.2.2. Especificidad	41
3.2.3. Repetibilidad	42
3.2.4. Exactitud	42
3.2.5. Límite de detección	42
3.2.6. Límite de cuantificación	43
<b>3.3. Estudio farmacocinético en voluntarios sanos</b>	<b>43</b>
3.3.1. Productos comerciales utilizados en el estudio	43
3.3.2. Voluntarios	43
3.3.2.1. Criterios de inclusión	
3.3.2.2. Características físicas de los voluntarios	
3.3.3. Diseño del estudio	45
3.3.3.1. Protocolo de estudio	47
3.3.4. Consideraciones éticas	47
3.3.5. Análisis estadístico de los datos	48



## **IV. RESULTADOS**

<b>4.1. Validación del método analítico para la cuantificación de prazicuantel en plasma</b>	<b>49</b>
4.1.1. Linealidad del sistema	49
4.1.2. Linealidad del método	50
4.1.3. Especificidad	52
4.1.4. Repetibilidad	55
4.1.5. Exactitud	56
4.1.6. Límite de detección	56
4.1.7. Límite de cuantificación	57
<b>4.2. Estudio farmacocinético en voluntarios sanos</b>	<b>58</b>
4.2.1. Parámetros farmacocinéticos	62
4.2.2. Reacciones adversas	63

## **V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

<b>5.1. Validación del método analítico para la cuantificación de prazicuantel en plasma</b>	<b>64</b>
5.1.1. Linealidad	64
5.1.1.1. Linealidad del sistema	
5.1.1.2. Linealidad del método	
5.1.2. Especificidad	64
5.1.3. Repetibilidad	65
5.1.4. Exactitud	65
5.1.5. Límite de detección	66
5.1.6. Límite de cuantificación	66
<b>5.2. Estudio farmacocinético en voluntarios sanos</b>	<b>66</b>
5.2.1. Farmacocinética del prazicuantel bajo el nuevo esquema terapéutico	66
<b>5.3. Ventajas sobre otros regimenes</b>	<b>69</b>
<b>5.4. Interacción farmacocinética entre prazicuantel y cimetidina</b>	<b>71</b>
<b>5.5. Reacciones adversas</b>	<b>78</b>
<b>5.6. Ventajas de la administración conjunta de prazicuantel y cimetidina</b>	<b>79</b>



<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>83</b>
<b>VII. APÉNDICE</b>	<b>85</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>96</b>

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Clasificación de la neurocisticercosis	6
<b>Tabla 2.</b> Interacciones farmacocinéticas y farmacológicas	31
<b>Tabla 3.</b> Características físicas de los voluntarios	45
<b>Tabla 4.</b> Diseño del estudio	46
<b>Tabla 5.</b> Linealidad del sistema para la cuantificación de PZQ en solución	50
<b>Tabla 6.</b> Linealidad del método analítico para cuantificar PZQ en plasma	52
<b>Tabla 7.</b> Repetibilidad del método analítico para cuantificar PZQ en plasma	55
<b>Tabla 8.</b> Repetibilidad del método analítico en diferentes días para cuantificar PZQ en plasma	56
<b>Tabla 9.</b> Exactitud del método analítico para cuantificar PZQ en plasma	57
<b>Tabla 10.</b> Concentraciones plasmáticas promedio	59
<b>Tabla 11.</b> Parámetros farmacocinéticos	62
<b>Tabla 12.</b> Resultados promedio de $C_{max}$ y $t_{max}$	62
<b>Tabla 13.</b> Incidencia de efectos adversos después de la administración de PZQ bajo el esquema corto.	63
<b>Tabla 14.</b> Análisis estadístico de varianza para la vida media de eliminación	72
<b>Tabla 15.</b> Análisis de varianza de dos vías para el ABC $_{0-t}$	73
<b>Tabla 16.</b> Análisis estadístico por T de Student para el ABC $_{0-t}$	73
<b>Tabla 17.</b> Análisis estadístico para $C_{max}$ al primer intervalo de dosificación	74
<b>Tabla 18.</b> Análisis de varianza para $C_{max}$ al segundo intervalo de dosificación	75
<b>Tabla 19.</b> Análisis de varianza para $C_{max}$ al tercer intervalo de dosificación	75
<b>Tabla 20.</b> Análisis de varianza para $t_{max}$ al tercer intervalo de dosificación	76
<b>Tabla 21.</b> Niveles estimados de PZQ en LCR después de la administración de PZQ bajo el esquema de dosificación de 3 dosis de 25 mg/kg a intervalos de 2 horas	80
<b>Tabla 22.</b> Niveles estimados en LCR después de la administración de PZQ conjuntamente con cimetidina bajo el esquema terapéutico corto	82



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Ciclo de vida de la <i>Taenia solium</i>	5
<b>Figura 2.</b> Estructura del PZQ	10
<b>Figura 3.</b> Vía de flujo electrónico en el sistema microsomal de oxidación de fármacos	33
<b>Figura 4.</b> Diagrama del método analítico para la cuantificación de PZQ en plasma	40
<b>Figura 5.</b> Linealidad del sistema	49
<b>Figura 6.</b> Linealidad del método analítico para la cuantificación de PZQ en plasma	51
<b>Figura 7.</b> Cromatogramas representativos	53
<b>Figura 8.</b> Cromatogramas representativos (selectividad)	54
<b>Figura 9.</b> Gráfica promedio de niveles plasmáticos de PZQ bajo el esquema corto de dosificación	60
<b>Figura 10.</b> Gráfica de niveles plasmáticos promedio después de la administración de PZQ solo y en combinación con cimetidina	61
<b>Figura 11.</b> Datos plasmáticos obtenidos para el voluntario 1 al administrar PZQ en tres dosis de 25 mg/kg en intervalos de 2 horas.	70



**RESUMEN**

El prazicuantel (PZQ) es un fármaco antihelmíntico de amplio espectro, efectivo en el tratamiento de la cisticercosis parenquimatosa. El régimen terapéutico usual es de 50 mg/kg/día (dividida en tres dosis c/8 horas) durante 15 días. Recientemente, se diseñó un nuevo esquema para la terapia de la neurocisticercosis reducido a un solo día, demostrando eficacia clínica, sin embargo a la fecha no existe información alguna acerca de la farmacocinética del PZQ bajo este esquema.

Para aportar un soporte farmacocinético al novedoso esquema y determinar la influencia de la cimetidina, inhibidor enzimático del citocromo P-450, en los niveles plasmáticos del PZQ al administrarlos conjuntamente, se efectuó un estudio en ocho voluntarios clínicamente sanos los cuales se dividieron aleatoriamente en dos grupos de 4 sujetos, a los cuales se les administró el PZQ en tres dosis orales (25 mg/kg de peso) en un solo día con un intervalo de 2 horas entre una administración y otra; y PZQ en conjunto con una tableta de cimetidina (400 mg) previa a la administración de la dosis de PZQ (3 dosis de 25 mg/kg a intervalos de dos horas en un solo día). Todos los voluntarios recibieron ambos tratamientos de acuerdo a un diseño cruzado de dos periodos con un intervalo de 1 semana de lavado entre periodos. Se tomaron muestras sanguíneas a las: 0.0, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0, 8.0, 10.0, 12.0 horas después de la administración de la primera dosis del PZQ. El plasma fue separado y congelado hasta el momento de su análisis por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los resultados demostraron que con este régimen los niveles de PZQ estuvieron por arriba de 300 ng/mL durante un periodo de 12 horas. Las concentraciones máximas obtenidas después de la primera, segunda y tercera dosificación fueron 0.265, 0.486 y 1.819 µg/mL respectivamente presentándose una gran variabilidad inter-individual. Con la administración conjunta de PZQ y cimetidina las concentraciones máximas después de la primera, segunda y tercera dosis fueron 0.501, 1.081 y 3.705 µg/mL respectivamente. Se observaron diferencias significativas entre tratamientos en Cmax y ABC ( $p < 0.05$ ).

Comparado con otros regímenes de dosificación, los altos niveles plasmáticos de PZQ obtenidos y su mayor duración en plasma representan una ventaja en la exposición de los parásitos al PZQ sustentando las observaciones clínicas previas. Así mismo, con la administración conjunta de PZQ y cimetidina se observó un incremento de un 100% en los niveles plasmáticos del PZQ en relación con los obtenidos al administrar únicamente el PZQ, lo cual podría incrementar la eficacia de la terapia en un solo día para la cisticercosis y otras enfermedades parasitarias.



# **I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

---

La terapia para la cisticercosis cerebral parenquimatosa incluye dos fármacos: prazicuantel y albendazol. No obstante, de que ambos son efectivos, el albendazol ha sido el fármaco de elección debido principalmente a tres factores; a) La duración del tratamiento con albendazol es menor (una semana) comparada con la de prazicuantel (dos semanas)<sup>1</sup>. b) el albendazol puede ser administrado conjuntamente con esteroides para la terapia concurrente de inflamación<sup>2</sup>, mientras que el uso simultáneo de prazicuantel y esteroides generalmente disminuye los niveles plasmáticos del primero<sup>3</sup>, y c) el costo del albendazol es menor al de prazicuantel.

Con el objeto de contrarrestar los inconvenientes mencionados anteriormente, y tomando como base un estudio previo de las características farmacocinéticas del prazicuantel en humanos<sup>4</sup>, en el que se encontró que la C<sub>max</sub> en plasma se alcanza dos horas después de la administración oral, con una vida media terminal de 2.5 h<sup>4,5</sup>, se diseñó un nuevo esquema para la terapia de neurocisticercosis. La hipótesis planteada fue la siguiente: si los niveles plasmáticos máximos del prazicuantel se obtienen dos horas después de su administración, y estos declinan rápidamente, se podría mantener una concentración alta del fármaco por un periodo mayor administrando en un solo día tres dosis en intervalos de dos horas. Con ello se esperaría alcanzar altos niveles de prazicuantel durante el periodo de dosificación y por lo tanto incrementar el tiempo de exposición del parásito al fármaco<sup>5</sup>. Un estudio clínico preliminar en pacientes con neurocisticercosis, con el esquema ultracorto demostró su eficacia clínica<sup>6</sup>.

Adicionalmente, reportes recientes han descrito un incremento en los niveles plasmáticos del prazicuantel si se administra simultáneamente con cimetidina<sup>7-9</sup>

(potente inhibidor del citocromo P-450) fármaco que presenta una alta biodisponibilidad y un tiempo de vida media de eliminación de 2 h<sup>10</sup> similar al del prazicuantel.

Para aportar un soporte farmacocinético para este novedoso esquema de tratamiento, en el presente estudio se determinaron las características farmacocinéticas del prazicuantel bajo el regimen terapéutico en un solo día al administrarlo solo y en conjunto con cimetidina. Los objetivos para el estudio fueron los siguientes:

- \* Determinar los niveles plasmáticos del prazicuantel después de administrarlo bajo el esquema ultracorto de dosificación, consistente de 3 dosis de 25 mg/Kg con un intervalo de 2h en un solo día.
  
- \* Determinar la influencia de la cimetidina en los niveles plasmáticos del prazicuantel al administrarlos simultáneamente.
  
- \* Establecer la posible interacción farmacocinética entre el prazicuantel y la cimetidina.
  
- \* Contribuir al establecimiento de regimenes de dosificación en pacientes con neurocisticercosis.

## **II. GENERALIDADES**

---

## 2.1. NEUROCISTICERCOSIS

La cisticercosis es la enfermedad parasitaria mas frecuente del sistema nervioso central. Es endémica y representa un problema de salud pública en México y otros países en desarrollo, así como en naciones industrializadas con gran afluencia de inmigrantes, en donde su incidencia es alta y principalmente relacionada a factores económicos y socioculturales<sup>11,12</sup>.

La neurocisticercosis (NCC) es una enfermedad pleomórfica que puede causar síndromes neurológicos y lesiones patológicas graves<sup>12,13-15</sup>. Se produce cuando el hombre se convierte en el huésped intermediario de la *Taenia solium*, al infestarse con su forma larvaria denominada cisticerco<sup>16,17</sup> (figura 1). La *T. solium* adulta está constituida por una cabeza (escolex) que presenta cuatro ventosas y una doble corona de ganchos, un cuello angosto y un cuerpo formado por cientos de proglótides hermafroditas; el cuerpo del parásito se denomina estróbila y puede medir hasta 6 u 8 metros de longitud. El parásito adulto se localiza en el intestino delgado del hombre, donde se adhiere a la pared intestinal mediante una doble corona de ganchos y ventosas. Diariamente, algunos proglótides se separan del extremo distal de la *T. solium* y se eliminan junto con las heces. Cada proglótide contiene miles de huevecillos que son muy resistentes a la desecación y que pueden vivir durante mucho tiempo en la tierra, agua o en la vegetación. Dichos huevecillos contienen dos elementos principales, la porción interna denominada oncósfera (embrión hexacanto) y la porción externa denominada embrioforo. Cuando el hombre ingiere carne infestada con cisticercos denominada “carne con granillo” cocida inadecuadamente, los cisticercos se liberan en el intestino delgado,

los escolex se evaginan y se adhieren a la pared intestinal y comienzan a formar proglótides. Es poco frecuente encontrar más de una *T. solium* adherida en forma simultánea en el intestino del hombre, de aquí el nombre popular de *solitaria*. Por otra parte, el hombre puede actuar como huésped intermediario de la *T. solium* al ingerir sus huevecillos<sup>18,19</sup>.

### **2.1.1 Manifestaciones clínicas**

El cuadro clínico provocado por la invasión del cisticerco en el sistema nervioso central es muy variable, los principales factores involucrados en la patología de la neurocisticercosis son:

- 1) La respuesta inmune individual al parásito que va desde la tolerancia hasta una respuesta inflamatoria severa.
- 2) La localización del parásito en la cavidad ventricular, espacio subaracnoideo o parenquima cerebral.
- 3) El número de parásitos, que va desde un cisticerco hasta una infestación severa de cientos de cisticercos; y
- 4) La etapa de evolución de las lesiones, desde la presencia de cisticercos viables, edema y exudados inflamatorios a granulomas, calcificaciones y fibrosis residual.

En muchos casos estos factores son combinados, resultando formas clínicas complejas, lo que hace difícil describir un síndrome típico de NCC.

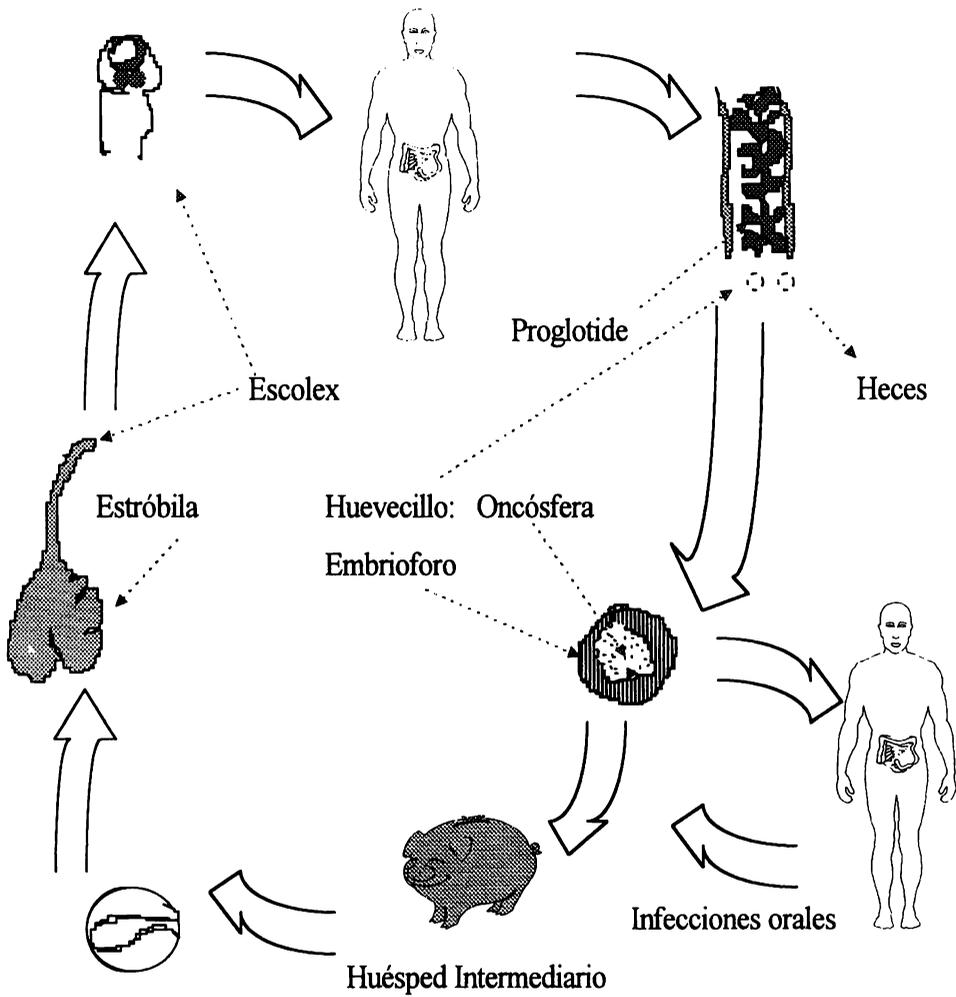


Figura 1. Ciclo de vida de la *Taenia solium*.

La manifestación más común de la NCC es la epilepsia, la cual se presenta en la mitad de los casos, siendo la alteración más evidente cuando la localización del parásito se encuentra en el parénquima cerebral<sup>20,21</sup>.

### 2.1.2 Clasificación de la neurocisticercosis

La clasificación de la NCC en formas activas e inactivas parece ser la más adecuada, ya que facilita el diagnóstico de las diversas formas de cisticercosis y permite un abordaje terapéutico racional para cada una de las formas clínicas. (tabla 1).

**Tabla 1.** Clasificación de la Neurocisticercosis<sup>22</sup>.

<b>NEUROCISTICERCOSIS</b>	
<b>FORMAS ACTIVAS</b>	<b>FORMAS INACTIVAS</b>
Aracnoiditis	Calcificaciones
*Hidrocefalia secundaria a inflamación menígea	Hidrocefalia secundaria a fibrosis menígea
Quistes parenquimatosos	
Infarto cerebral secundario a vasculitis	
Efecto de masa secundario a quistes gigantes	
*Quistes intraventriculares	
*Quistes espinales	

\* Sólo se da tratamiento con anticisticercosos dependiendo del cuadro clínico

### **2.1.3 Terapia para neurocisticercosis**

La terapia para las diferentes formas de NCC debe ser individualizada de acuerdo al nivel y actividad de la enfermedad así como la localización del parásito. Los pacientes con formas inactivas no requieren terapia con fármacos anticisticercosos. No obstante, las calcificaciones están asociadas comunmente con crisis convulsivas por lo que los pacientes reciben tratamiento con antiepilépticos y/o glucocorticosteroides para disminuir la reacción inflamatoria alrededor de la degeneración de los quistes. Los pacientes con formas activas siguen un tratamiento con fármacos anticisticercosos tales como: Prazicuantel y Albendazol, ambos son efectivos en el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa sin embargo, actúan pobremente en el tratamiento de la neurocisticercosis intraventricular o meníngea.<sup>23-27</sup>

## **2.2. PRAZICUANTEL**

El prazicuantel (PZQ) es efectivo en gran variedad de infecciones parasitarias, incluyendo la esquistosomiasis y helmintiasis. La introducción del Prazicuantel en el tratamiento de las helmintiasis ha sido uno de los mayores logros en salud a nivel mundial ya que numerosas parasitosis consideradas en el pasado como no tratables, en la actualidad lo son.<sup>28</sup> Esto es particularmente útil en los países subdesarrollados, donde las infecciones por céstodos en animales también causan una pérdida económica importante.<sup>29</sup>

El PZQ es uno de los pocos fármacos disponibles en el tratamiento de la neurocisticercosis.<sup>30,31</sup> El tratamiento de animales infectados señaló un primer paso hacia la terapia de la cisticercosis humana con PZQ, lo cual se comprobó

posteriormente con éxito en el caso de un niño escolar, en la ciudad de México, quien tenía un muy mal pronóstico.<sup>32</sup> Su eficacia ha sido comprobada por un estudio controlado de neurocisticercosis intraparenquimal.<sup>1</sup> En la actualidad el PZQ es muy utilizado en el tratamiento de la neurocisticercosis en México y otros países como Colombia, Venezuela, Ecuador, Brasil y Sudáfrica.<sup>29</sup>

### 2.2.1. Propiedades fisicoquímicas <sup>33-35</sup>

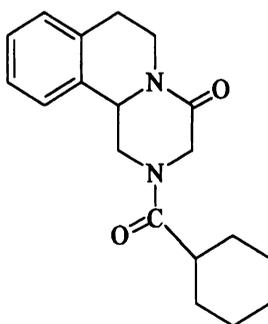
**Nombre químico:** 2-(Ciclohexilcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolein-4-ona.

4H-Pirazino[2,1-a]isoquinolein-4-ona,2-ciclohexilcarbonyl-1,2,3,6,7,11b-hexahidro.

**Nombre comerciales:** Cesol; Cisticid; Ehliten.

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

**Formula desarrollada**



**Peso molecular:** 312.41 g/mol

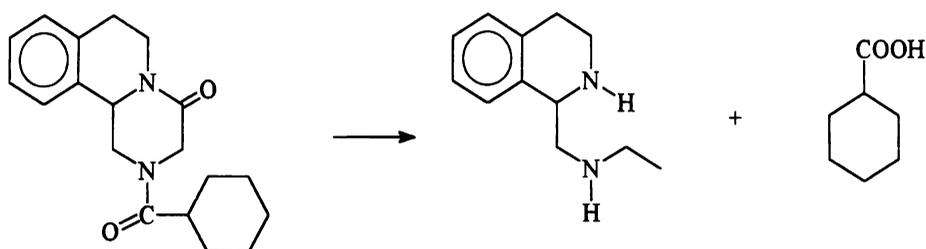
**Apariencia física:** Compuesto cristalino incoloro, casi inodoro, de sabor amargo.

**Estabilidad:** Estable bajo condiciones normales e higroscópico.

Inestable a la luz.

En soluciones neutras o débilmente ácidas o alcalinas, la concentración de PZQ disminuye en una proporción menor al 2%, durante 16 hrs, a temperatura ambiente.

El PZQ puede sufrir hidrólisis en medio fuertemente alcalino formando:



En plasma, a temperatura ambiente, el PZQ se degrada en un 5% después de 16 hrs. Almacenado en plasma y orina, bajo condiciones de congelación, a  $-60^{\circ}\text{C}$  durante 4 semanas, no se observa disminución en la concentración.

**Solubilidad:** Soluble en la mayoría de los solventes orgánicos (9.7g/100 mL de etanol; 56.7g/100 mL de cloroformo a  $25^{\circ}\text{C}$ ); soluble en dimetilsulfóxido. Prácticamente insoluble en agua (0.04g/100 mL de agua a  $25^{\circ}\text{C}$ ).

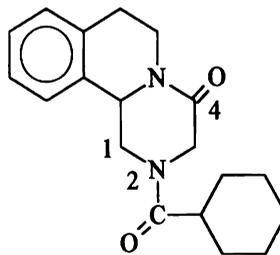
**Punto de fusión:**  $136-139^{\circ}\text{C}$  .

**Coefficiente de partición:** En una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos (pH=7.0) y ciclohexano, se obtuvo un valor de 14:86. Para la misma solución amortiguadora y n-hexano, el valor fue de 38:62.

### 2.2.2 Propiedades farmacológicas

El PZQ se encuentra clasificado como un antihelmíntico de amplio espectro <sup>28</sup>, clínicamente eficaz contra todas las especies de esquistosomas patógenos para el hombre, otros tremátodos y contra una amplia variedad de céstodos, incluyendo los de la *T. solium*, que infectan tanto al hombre como a los animales. <sup>36,37</sup>

El PZQ en principio se desarrolló para uso veterinario y posteriormente se estudió en el tratamiento de infecciones antihelmínticas en humanos. La mayor actividad antihelmíntica de su molécula asimétrica está relacionada a la estructura pirazino [2,1-a] isoquinolina, mientras que el grupo oxo en la posición 4 es esencial para el amplio espectro de actividad antihelmíntica además de un grupo acil o tioacil en la posición 2 (Figura 2). <sup>37,38</sup>



**Figura 2.** Estructura Química del Prazicuantel (PZQ).

Ordorica y cols.<sup>39</sup> realizaron un análisis de poblaciones moleculares para el PZQ y algunos de sus análogos, mediante mecánica molecular, bajo la premisa de que existe un sitio de reconocimiento específico, que media la acción del PZQ y sus análogos, el cual puede estar dividido en dos partes: una que corresponde al sistema de anillos de la pirazinoisoquinolein-4-ona (PIQ) y otra del sustituyente en 2. Sus resultados demostraron que la contribución del sistema de anillos de la PIQ al parecer es constante ya que mostró, una conformación notablemente estable que no se altera de manera importante por las sustituciones en 3 y 11b o la presencia de sustituyentes en la posición 2. Lo anterior los llevó a la conclusión de que los sustituyentes afectan la actividad de las moléculas por mecanismos diferentes al cambio de conformación de los anillos.

El PZQ se utiliza en la terapia en mezcla racémica, sin embargo, la acción antiparasitaria reside en el isómero levo (-) y configuración R.<sup>37,40</sup>

Estudios “in vitro” demostraron que la concentración mínima de levo-PZQ necesaria para inducir contracciones espasmódicas y daño en el tegumento de *Schistosoma mansoni* es la mitad de la dosis de PZQ (como mezcla racémica).<sup>41</sup> En los estudios “in vivo” se observó una mayor eficacia en el tratamiento de la esquistosomiasis con la administración de levo-PZQ que con PZQ a las mismas dosis.<sup>40,42</sup> En ratones infectados con *S. mansoni* se observó que una dosis de levo-PZQ de 3.1 mg/Kg fue más efectiva que una dosis igual de PZQ.<sup>41</sup> Wu y cols.,<sup>42</sup> realizaron un estudio comparativo de la eficacia terapéutica de una dosis única de levo-PZQ y de mezcla racémica, en pacientes infectados con *Schistosoma japonicum*, demostrando que el levo-PZQ a una dosis de 20 mg/Kg es tan efectivo como una dosis de 40 mg/Kg de mezcla racémica y produce menores efectos colaterales.

Los metabolitos hidroxilados y conjugados tienen poca o nula actividad, el derivado 4 hidroxiciclohexilo (4-OH-PZQ) es el principal metabolito en humanos.<sup>29,43</sup> Xiao y cols.,<sup>44</sup> observaron que éste tiene efecto farmacológico similar al del PZQ sobre *S. Japonicum* "in vitro", pero a concentraciones 30 veces mayores, las cuales no se alcanzan con dosis terapéuticas de PZQ.

### **2.2.3 Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción por el cual el PZQ ejerce su actividad antihelmíntica no está claramente establecido. Estudios realizados sobre el tema detectan dos efectos principales del PZQ sobre los parásitos. El primero, es un aumento de la actividad muscular seguido de contracciones tónicas y parálisis espástica, además de daño estructural del tegumento del cincito. El segundo es una extensa vacuolización, vesiculación y degeneración del tegumento de parásitos susceptibles.<sup>37,45-47</sup>

El PZQ a bajas concentraciones (1ng/mL) estimula el movimiento de *Hymenolepsis diminuta*, *Hymenolepsis nana* y *Echinococcus multicularis*. A altas concentraciones, se produce una contracción rápida del parásito. A concentraciones de 1-10 µg/mL, se produce una inmovilización y contracción en un lapso de 10 a 30 seg.<sup>48</sup> Terada y cols.<sup>49</sup>, encontraron que el PZQ produce parálisis espástica en céstodos, tremátodos y nemátodos. Es muy probable que la parálisis provocada por la acción del PZQ lleve a que los parásitos se desprendan de los tejidos del huésped.

La vacuolización y vesiculación degenerativa activa los mecanismos de defensa del huésped y produce la destrucción de los helmintos.<sup>46</sup> Ambos efectos observados con el uso del PZQ se asocian al hecho de que el PZQ desestabiliza la membrana

provocando un incremento en la permeabilidad para los cationes mono y divalentes, particularmente para el  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>45,46,50,51</sup>

Las investigaciones sobre el mecanismo de acción por el cual el PZQ produce contracción tónica y una subsecuente parálisis flácida de *S. mansoni* en un medio conteniendo una proporción elevada de  $\text{Ca}^{2+}:\text{Mg}^{2+}$ , muestran que la parálisis flácida se produce por la reducción de la habilidad del parásito para la toma de  $\text{Ca}^{2+}$ .<sup>52</sup> El retiro de  $\text{Ca}^{2+}$  o la adición de  $\text{Mg}^{2+}$  al medio de incubación bloquea la acción del PZQ. Lo anterior sugiere que el efecto antihelmíntico del PZQ sobre *S. mansoni* es debido al influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  a las células nucleares, el cual interactúa con sitios específicos en el tegumento de la membrana sarcoplásmica del parásito y por tanto, en presencia de proporciones elevadas de  $\text{Mg}^{2+}$  estos sitios son bloqueados por  $\text{Mg}^{2+}$  convirtiendo la contracción tónica a una parálisis flácida.<sup>52-53</sup>

En céstodos, el mecanismo es diferente, ya que aún cuando exista la depleción de  $\text{Ca}^{2+}$  o incremento de  $\text{Mg}^{2+}$  se presenta la contracción muscular. En *H. diminuta*, la contracción se acompaña de una fuerte inhibición de la incorporación de calcio marcado. Así mismo, cuando los parásitos se cargan con  $\text{Ca}^{2+}$  marcado, el PZQ estimula la liberación del mismo. Tal parece que esta estimulación y la inducción de contracciones son independientes del  $\text{Ca}^{2+}$  externo. En conclusión, la contracción de *H. diminuta* depende de  $\text{Ca}^{2+}$  endógeno, mientras que la contracción muscular en esquistosomas depende del influjo de  $\text{Ca}^{2+}$  externo.<sup>52-54</sup>

Evidencias experimentales indican que para que el PZQ ejerza su efecto antihelmíntico, es necesaria tanto la presencia de  $\text{Ca}^{2+}$  así como la respuesta inmune del huésped la cual, toma un papel importante en el daño observado en el tegumento de esquistosomas pretratados con PZQ.<sup>55,56</sup> Estudios realizados en ratones inmunocomprometidos (deficientes en células T y células B) infectados con

*S. mansoni*, han mostrado evidencias de la disminución de la eficacia del tratamiento con PZQ.<sup>57</sup> Xiao y cols.,<sup>58</sup> observaron, después de 30 minutos de la administración del PZQ, la aparición de antígenos superficiales de *S. japonicum* en ratones infectados. El daño producido por la acción al PZQ sobre esquistosomas adultos, da como resultado la exposición de antígenos sobre la superficie del tegumento dañado y éstos, son blancos potenciales para el ataque del sistema inmune del huésped parasitado.<sup>59</sup> Van Lieshout y cols.,<sup>60</sup> encontraron evidencias de lo anterior al determinar los niveles de antígeno tanto en suero como en orina de pacientes, encontrando porcentajes de 82 y 89% respectivamente. Asimismo, los estudios realizados en pacientes con NCC muestran una amplia y compleja participación de la respuesta inmune del huésped, tanto en plasma como en el espacio subaracnoideo.<sup>61-64</sup>

Por otra parte se han identificado diversos antígenos en la superficie de *S. mansoni* como la estearasa y fosfatasa alcalina.<sup>65</sup> Brindley y cols.<sup>66</sup> sugieren que normalmente estas enzimas son pobremente inmunogénicas por lo que pueden estar involucradas en un sinergismo PZQ-anticuerpo durante la infección, lo cual ha sido fuertemente apoyado por otros estudios.<sup>50,66,67</sup>

Otra molécula de particular interés que se asocia con una serie de antígenos es la glicoproteína 200-KDa la cual es abundante en los tubérculos y el parénquima de *S. mansoni* adultas<sup>67</sup>.

La acción efectiva de algunos esquistosomicidas requiere de una apropiada estimulación inmune del huésped, lo que probablemente permita una inmediata mejoría en el control de la infección como es el caso del PZQ.<sup>65,66</sup>

## **2.2.4. Farmacocinética**

### **2.2.4.1 Absorción**

Después de una administración oral, el PZQ se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal. En ratas, la absorción se efectúa a partir del estómago mientras que en ratones, desde duodeno.<sup>68</sup> En el hombre, se absorbe entre el 80 y 84% y las concentraciones séricas máximas se obtienen entre 1 y 2 h después de la administración oral de 14 y 46 mg/Kg de PZQ[C<sup>14</sup>].<sup>69,70</sup>

Estudios realizados en pacientes con NCC mostraron una rápida absorción después de una dosis única de 50mg/Kg de peso; las concentraciones máximas se alcanzaron entre 1.5 y 2 h con una vida media de absorción de 0.66 h.<sup>4</sup>

### **2.2.4.2 Distribución**

Steiner y cols.<sup>71</sup> estudiaron la distribución de PZQ[C<sup>14</sup>] en rata, encontrando que 30 minutos después de la administración de una dosis oral única, la mayor radioactividad se encontraba en hígado y riñón. Cantidades menores se encontraron en glándulas adrenales, ovario y útero, así como en pulmón, páncreas y glándula tiroidea. La distribución es rápida observándose concentraciones máximas, tanto en plasma como en órganos y tejidos, a los 30 minutos después de la administración. La velocidad de eliminación en plasma correlaciona con la rápida eliminación en todos los órganos. Después de la administración de dosis repetida, se encontraron ligeros incrementos en hígado y riñón en comparación con los valores obtenidos con una sola dosis lo cual, manifiesta la importancia de estos órganos para la eliminación y metabolismo del PZQ. No se encontró acumulación

del fármaco en ningún órgano o tejido; todos los valores se encontraron por debajo del 1% de la dosis administrada.

Los estudios de permeación de la barrera placentaria, muestran que la incorporación del PZQ dentro del feto es muy baja (0.3%) con respecto a los demás órganos. En bilis y heces se han detectado concentraciones muy bajas de PZQ. En cerebro, sólo llegan pequeñas cantidades de aproximadamente entre 1/3 y 1/8 comparadas con las obtenidas en plasma.<sup>72</sup> En algunos estudios se ha determinado el grado de unión de PZQ a proteínas plasmáticas y el valor oscila entre 70 y 90%.<sup>74</sup>

En algunos estudios realizados en pacientes con NCC, se han determinado las concentraciones alcanzadas en LCR. Xiaozhang y cols.,<sup>73</sup> encontraron que la relación entre la concentración en LCR y plasma fue de 10.54 a 23.24% con dosis administradas de 40 y 13 mg/Kg. Otros investigadores han observado una relación entre un 10 y un 15% con un regimen de 50 mg/Kg/día durante 2 semanas. Jung y cols.,<sup>26</sup> encontraron que las concentraciones en LCR representan el 24% de las obtenidas en plasma en estado estacionario. Por su parte Overbosch y cols.,<sup>75</sup> con un regimen de dosificación de 75 mg/Kg/día, encontraron que las concentraciones en LCR son aproximadamente el 10% de las concentraciones en plasma.

El PZQ se excreta por leche materna en un 0.008% de la dosis administrada. Las concentraciones en leche fueron 4 veces menores que las encontradas en plasma y siguen la misma cinética que en plasma.<sup>76</sup> Por lo anterior, las madres al iniciar el tratamiento con PZQ deben suspender la lactancia y reiniciarla hasta las 72 h después de finalizar el tratamiento.<sup>77</sup>

En pacientes con NCC se ha observado que la cinética de PZQ se ajusta a un modelo monocompartimental.<sup>29</sup>

### 2.2.4.3 Metabolismo

El PZQ sufre un extenso efecto de primer paso. Después de la administración de una dosis oral de 300 mg/Kg en ratas, las concentraciones en vena porta y sangre periférica fueron 21.2 mg/mL y 6.2 mg/mL respectivamente, lo cual indica una rápida inactivación por el hígado.<sup>37</sup> Después de la administración oral en diferentes especies animales, sólo una pequeña fracción del fármaco inalterado llega a la circulación sistémica, Patzchke y cols.,<sup>69</sup> encontraron diferencias de casi 100 veces entre las concentraciones séricas de PZQ y la radioactividad total, a dosis de 14 y 46 mg/Kg. En contraste con esto, cantidades sustanciales de PZQ inalterado se encuentran presentes en suero después de una administración intravenosa.<sup>71</sup> Lo anterior, muestra un extenso metabolismo de primer paso, que varía entre especies siendo mayor en ratas y monos rhesus.

Los principales metabolitos detectados en el hombre son los productos hidroxilados. Hogemann y cols.,<sup>79</sup> estudiaron el metabolismo del PZQ “in vitro”, encontrando que después de una oxidación microsomal, el principal metabolito obtenido fue el 4-OH-PZQ (35%) en una mezcla de isómeros compuesta aproximadamente de un 80% de cis-OH-PZQ y un 20 % del trans-OH-PZQ.

Leopold y cols.<sup>78</sup> observaron que las curvas de concentración plasmática vs tiempo obtenidas después de la administración de 4 dosis diferentes, no fueron proporcionales presentándose un mayor efecto de primer paso a dosis pequeñas lo cual indica una dosis dependencia del PZQ. Lo anterior también fue observado por Bittencourt y cols.,<sup>5</sup> quienes encontraron un aumento desproporcionado de 8 a 9 veces en las concentraciones séricas y en LCR al aumentar la dosis de PZQ por un factor de 4, lo cual indica saturación metabólica.

Estudios en pacientes infectados con *S. japonicum*, con alguna patología a nivel hepático, mostraron que las concentraciones de PZQ inalterado en plasma fueron más altas que en los pacientes sin daño hepático, a pesar de que la vida media de eliminación no cambia.<sup>85</sup>

Vázquez y cols.<sup>3</sup>, observaron que la administración simultánea de PZQ con Dexametasona en pacientes con neurocisticercosis, disminuye los niveles plasmáticos del PZQ en un 50% aproximadamente tanto en dosis única como en dosis múltiple. El estudio "in vitro" de la interacción metabólica de PZQ y dexametasona realizado por González-Esquivel y cols.<sup>86</sup>, demostró un proceso típico de inducción en la oxidación del PZQ en presencia de dexametasona. Bittencourt y cols.<sup>87</sup>, observaron una disminución en la biodisponibilidad oral de PZQ en pacientes epilépticos bajo terapia con fenitoína o carbamazepina, encontrando una disminución en los niveles plasmáticos de PZQ del 90.3% con carbamazepina y un 74% con fenitoína. En ambos casos, la vida media de eliminación de PZQ no se vio alterada. Al parecer la causa de este efecto se debe a un proceso de inducción metabólica.

Westhoff y Blaschke<sup>43</sup> realizaron estudios de metabolismo "in vitro" de PZQ en diferentes especies (rata, ratón y conejo) y observaron que, en general, en todas las especies estudiadas el R-(-) PZQ fue metabolizado principalmente a cis- y trans-4-hidroxi-PZQ. El enantiómero S-(+)-PZQ es metabolizado principalmente a otros metabolitos monohidroxilados. Los resultados "in vitro" corroboraron con sus resultados en humanos, observando que la relación de concentraciones séricas R/S varió entre 0.54 y 0.33 para el PZQ. La  $C_{max}$  para el trans 4-OH-PZQ fue 8 veces mayor que la  $C_{max}$  del PZQ. Estas diferencias pueden ser debidas a una enantiselectividad en el efecto de primer paso.

Ali y cols.<sup>80,81</sup> realizaron la determinación cualitativa y cuantitativa de los metabolitos de PZQ en orina de ratones control e infectados con *S. mansoni* utilizando para ello espectrometría de masas. Se identificaron 17 metabolitos, de los cuales 3 eran monohidroxilados, 6 dihidroxilados y 8 trihidroxilados. No se encontraron diferencias cualitativas entre los metabolitos formados por los animales control y los infectados. Sin embargo, la excreción del PZQ inalterado y de dos metabolitos dihidroxilados fue mayor en animales infectados en comparación al grupo control. Los resultados mostraron que dos terceras partes de los metabolitos urinarios corresponden a monohidroxilados, lo cual contrasta con los hallazgos de Buhning y cols.<sup>82</sup>, quien encontró que la mayoría de metabolitos urinarios en el hombre y el mono son dihidroxilados, lo cual indica que existen diferencias entre especies en el metabolismo de PZQ.

Mostafa y cols.<sup>83</sup>, realizaron un estudio “in vivo” e “in vitro” en ratones, para investigar la habilidad de fármacos esquistomicidas para modificar la actividad de algunas enzimas hepáticas responsables del metabolismo oxidativo de fármacos. Los resultados muestran que el PZQ disminuye el contenido del citocromo P-450. El decremento en la actividad de la aril-hidroxicarbonil-hidroxilasa (AHH) solo se observó “in vivo” pero no “in vitro”. Ebeid y cols.<sup>84</sup> observaron, en estudios “in vitro” con hepatocitos aislados de ratas sanas, que el contenido de citocromo P450 aumenta cuando la concentración de PZQ en el hepatocito alcanza los 100 mg/mL, sin alterar la integridad de las membranas celulares ni la viabilidad celular.

Masimerembwa y cols.<sup>88</sup>, estudiaron el metabolismo del PZQ utilizando para ello microsomas aislados de hígado de ratas pretratadas con fenobarbital (FB). Los resultados muestran que el PZQ se metaboliza predominantemente a su principal metabolito, el 4-OH-PZQ. El metabolismo fue mayor en ratas pretratadas con FB

que en ratas pretratadas con metilcolantreno o solución salina. Sus resultados “in vitro” concuerdan con los resultados “in vivo”, en los cuales se encontró una disminución en la biodisponibilidad del PZQ en ratas pretratadas con FB en comparación con lo observado en ratas pretratadas con metilcolantreno y solución salina. Lo anterior, podría implicar que hay una forma del P-450, inducible por FB, lo cual lleva a los autores a suponer que probablemente las formas CYP 2B y CYP 3A, inducibles por FB, estén implicados en el metabolismo del PZQ. Con ello se podría explicar la baja biodisponibilidad del PZQ en presencia de FB, dexametasona, fenitoína y carbamazepina.

Otro estudio realizado por Masimerembwa y cols.,<sup>89</sup> mostró que la cloroquina (CHQ) (antimalárico) inhibe el metabolismo “in vitro” del PZQ. Diekmann y cols.<sup>90</sup>, estudiaron el efecto de cimetidina, miconazol y ketoconazol, inhibidores del P450, sobre el metabolismo de PZQ en ratas, encontrando que el ketoconazol y el miconazol a una dosis de 25 mg/Kg, incrementan la biodisponibilidad del PZQ en un factor de 2 y 4 respectivamente. La cimetidina incrementó la biodisponibilidad del PZQ en un factor de 4.5. En ratas pretratadas con fenitoína, el ketoconazol y el miconazol incrementaron la biodisponibilidad del PZQ por un factor de 1.4 y 5 respectivamente. Los resultados sugieren que la administración de inhibidores del P450 puede suprimir el metabolismo del PZQ en humanos y consecuentemente incrementar los niveles séricos a dosis comúnmente empleadas en la terapia.

#### **2.2.4.4. Eliminación**

El PZQ así como sus metabolitos se eliminan rápidamente por vía renal, en ratas, perros, mono y humano. En todas las especies estudiadas la mayor proporción del

PZQ y sus metabolitos se elimina por vía renal. La vida media de eliminación en perro es de 3 h.

En el hombre, en 4 días se elimina más de 80 % por vía renal y de este porcentaje, más del 90% se excreta en 24 h. La vida media aparente de eliminación de los metabolitos es de aproximadamente de 4 h y la del prazicuantel inalterado es de 1.5-2.0 h.<sup>69</sup>

#### **2.2.4.5 Toxicidad**

El PZQ es bien tolerado en humanos y parece no tener efectos tóxicos a largo plazo. En algunos casos se ha observado que después de la administración del PZQ se pueden presentar efectos colaterales como son trastornos gástricos, particularmente dolores abdominales y náusea así como malestar, cefaleas y vértigo. Estos efectos son pasajeros y están relacionados con la dosis. Ocasionalmente se produce fiebre, eosinofilia y erupciones cutáneas.<sup>28</sup> No se ha reportado que exista interacción con alcohol ni tabaco.

Bittencourt y cols.,<sup>91</sup> no detectaron efectos tóxicos en un estudio realizado en pacientes a los cuales se les administró 100 mg/Kg/día durante 10 días. El regimen fue bien tolerado en todos los pacientes.

En ratón, rata, conejo y perros beagle, la toxicidad aguda después de la administración oral de PZQ y en ratones y ratas después de administración parenteral, es muy baja. Estudios a largo plazo en ratas, cricetos sirios y perros, muestran que el PZQ es bien tolerado en todas las especies observándose un intervalo terapéutico amplio. La dosis letal 50 (DL<sub>50</sub>) varía entre 795 mg/Kg y 16000 mg/Kg dependiendo de la vía de administración. En ratones infectados con

*S. mansoni*, se encontraron los mismos valores de DL<sub>50</sub> que en animales sanos. Los estudios sobre toxicidad en la reproducción indican que el PZQ no influye en la fertilidad en ratas macho y hembra. El PZQ no presenta efectos teratogénicos ni embriotóxicos en los animales tratados. Sin embargo, otros estudios han mostrado que el PZQ aumenta el índice de abortos en ratas tratadas con dosis 3 veces superiores a la dosis única en humanos (categoría B para embarazo según la FDA). Los estudios realizados de manera intensa y cuidadosa utilizando modelos con bacterias, cultivos de células y en *Drosophila* indican que no presenta efecto mutagénico. Dosis orales de 100 y 250 mg/Kg de PZQ administrados a hamsters por un periodo de 104 semanas no mostraron indicios de que el PZQ pueda ser carcinogénico. En estudios con hepatocitos aislados de hígado de rata el PZQ no presentó hepatotoxicidad.<sup>29,32,72</sup>

#### **2.2.4.6 Indicaciones terapéuticas**

El prazicuantel posee actividad antihelmíntica, es efectivo en el tratamiento de infecciones causadas por tremátodos y céstodos. Está indicado en el tratamiento de la neurocisticercosis parenquimatosa y subaracnoidea, cisticercosis visceral y cutánea. No indicado para la cisticercosis ocular.<sup>35</sup>

#### **2.2.4.7 Presentaciones farmacéuticas<sup>35</sup>**

Frasco con 25 tabletas de 600 mg

Frasco con 75 tabletas de 600 mg

Caja con 4 tabletas de 150 mg

## 2.3 CIMETIDINA

La cimetidina es fármaco antagonista de los receptores H<sub>2</sub> de la histamina. Desde 1977 ha sido ampliamente utilizado para el tratamiento de úlcera duodenal, síndrome de Zollinger-Ellison y otras condiciones hipersecretorias.

### 2.3.1. Propiedades fisicoquímicas<sup>92-95</sup>

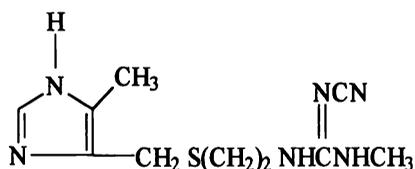
**Nombre químico:** N-ciano-N'-metil-N''-[2-[[[(5-metil-1H-imidazolil-4) metil] tio] etil] guanidina.

1-ciano-2-metil-3-[2-[[[(5-metilimidazol-4 il) metil] tio] etil] guanidina.

**Nombres comerciales:** Cimetase, Tagamet.

**Fórmula condensada:** C<sub>10</sub> H<sub>16</sub> N<sub>6</sub> S

**Fórmula desarrollada:**



**Peso molecular:** 252.33

**Apariencia:** Polvo blanco microcristalino de olor cracterístico.

**Solubilidad:** Solubilidad en agua (37°C) 1.14%, soluble en agua caliente, metanol y ácido clorhídrico diluído; insoluble en éter etílico, hexano e isopropanol.

**Punto de fusión:** Entre 139 y 143°C.

**Coefficiente de partición:** Presenta un coeficiente de partición de 2.5 en octanol/agua a un pH de 9.2.

### **2.3.2. Propiedades farmacológicas**

La acción más importante de los antagonistas de receptores H<sub>2</sub> es reducir la secreción del jugo gástrico. Éste grupo de fármacos bloquea la secreción ácida estimulada por histamina, gastrina, medicamentos colinérgicos y estimulación vagal así como también la secreción gástrica basal y la estimulada por los alimentos, distensión fúndica, insulina o cafeína. También se reducen el volumen de secreción gástrica y la concentración de la pepsina<sup>96-99</sup>

Un estudio comparativo realizado entre un fármaco anticolinérgico (isopropamida) y un antagonista de receptores H<sub>2</sub> a la histamina (metiamida), en pacientes con úlcera duodenal, demostró que a dosis muy altas, la isopropamida inhibe la secreción gástrica en un 35% provocando serios efectos colaterales, mientras que la metiamida en una dosis de 400 mg administrada media hora antes de los alimentos, inhibió casi completamente la secreción gástrica, sin manifestar efectos colaterales.<sup>98</sup> Otro estudio comparativo demostró que la cimetidina es un inhibidor más potente, tanto de la secreción gástrica basal como de la producida por los alimentos, que los anticolinérgicos. Se encontró una correlación positiva entre los niveles sanguíneos y la inhibición

de la secreción ácida estimulada por los alimentos, lo cual es comparable en potencia a la metiamida, pero con mayor duración del efecto.<sup>99</sup>

La cimetidina es efectiva en el tratamiento de la úlcera péptica, no influye en la velocidad de vaciamiento gástrico, presión del esfínter esofágico inferior o secreción pancreática.

En el síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad en la cual la gastrina producida por un tumor puede aumentar la secreción de ácido gástrico a niveles potencialmente letales, la cimetidina ha resultado ser un tratamiento valioso.<sup>95-99</sup>

### **2.3.3. Mecanismo de acción**

La cimetidina es un antagonista competitivo reversible de las acciones de la histamina sobre receptores H<sub>2</sub>. Es altamente selectivo en su acción y casi no tiene efecto sobre los receptores H<sub>1</sub>.

### **2.3.4. Farmacocinética**

#### **2.3.4.1 Absorción**

La cimetidina se absorbe rápida y completamente por vía oral. La absorción se altera ligeramente por alimentos o antiácidos. Los hidróxidos de magnesio y aluminio disminuyen la absorción. Las concentraciones plasmáticas máximas se observan entre 1 y 2 h después de cada administración. La cimetidina sufre efecto de primer paso dando como resultado una biodisponibilidad de

aproximadamente un 60%. Este valor es constante en el rango de dosis de 100 y 800 mg.<sup>100,101</sup> Langguth y cols.,<sup>102</sup> sugieren una dependencia de la velocidad y la cantidad absorbida de cimetidina en relación al pH. Sus resultados indican una mayor y rápida absorción a pH = 8 que a pH = 6 e incluso, a pH =4 la biodisponibilidad fue ligeramente mayor que a pH =6, por lo que concluyen que el incremento en la motilidad gástrica y el pH son factores responsables de la variabilidad en los perfiles de concentración en función del tiempo.

#### **2.3.4.2 Distribución**

La cimetidina se distribuye ampliamente en el organismo. El 70% de la dosis administrada se detecta en el músculo esquelético, el 5-10% en hígado y el tracto gastrointestinal, el 1-5% en los riñones y pulmones y menos del 1% en el páncreas y el corazón. El volumen aparente de distribución es de 2 L/Kg. Su unión a proteínas plasmáticas es de aproximadamente un 20%. A una concentración es entre 0.05 y 50 µg/mL, el grado de unión es de 18 a 26%. El fármaco cruza la placenta y ha sido detectado en leche materna.<sup>90,103</sup>

#### **2.3.4.3 Metabolismo**

La cimetidina es un fármaco que presenta un cociente de extracción hepática de aproximadamente 0.25. El 75% de la dosis absorbida llega a la circulación general. La depuración metabólica, es de 200 a 280 mL/min lo cual representa

del 25-40% de la depuración total.<sup>104</sup> La cimetidina da origen a tres metabolitos: el sulfóxido de cimetidina, la 5-hidroximetilcimetidina y el N-glucurónido de cimetidina los cuales se eliminan por vía renal.<sup>105</sup>

#### **2.3.4.4 Eliminación**

Después de la administración oral, la vida media de eliminación es de 2 a 3 horas. La cimetidina y sus metabolitos se eliminan esencialmente por vía renal. Más del 70% de la dosis absorbida se excreta como fármaco inalterado. La depuración renal oscila entre 200 y 600 ml/min. Cantidades pequeñas se recuperan en las heces.<sup>106,107</sup>

#### **2.3.4.5 Toxicidad**

Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> son bien tolerados y los efectos adversos se presentan sólo en 1 a 2% de los enfermos. Los efectos más comunes son diarrea, náusea y vómito. En menos de 1% de los pacientes se ha presentado erupción, cefalea, mareo y estreñimiento. Los efectos tóxicos menos comunes pero más graves son los siguientes.<sup>108,109</sup>

a) Disfunción del sistema nervioso central: Entre los síntomas más comunes se encuentran: confusión, insomnio, habla farfullante, delirio, alucinaciones visuales, encefalopatías y ocasionalmente coma. Estos son más usuales en los ancianos.

b) Efectos endocrinos: La cimetidina puede producir ginecomastia con o sin elevación de los niveles de prolactina en hombres y galactorrea en las mujeres, con una frecuencia de aproximadamente el 1% después de seis meses de tratamiento. Cuando se administran altas dosis de cimetidina para el tratamiento de Zollinger-Ellison en hombres, se ha encontrado una reducción en la cuenta espermática. Estos efectos antiandrogénicos no son molestos si la terapéutica con el fármaco se limita a ocho semanas o menos.

c) Discrasias sanguíneas: La terapia con cimetidina se ha asociado con granulocitopenia y aún con anemia aplásica en un número muy pequeño de enfermos.

d) Efectos gástricos: se han reportados casos de gastritis, duodenitis erosiva, perforación duodenal, diarrea severa y obstrucción pilórica.

e) Toxicidad cardiovascular: La cimetidina puede producir arritmias, bradicardia e hipotensión.

Estudios preliminares en animales no muestran toxicidad neonatal.<sup>110-111</sup> Un estudio mostró que la cimetidina puede ser benéfica en el tratamiento de desordenes en neonatos.<sup>112</sup>

#### **2.3.4.6 Indicaciones terapéuticas<sup>35</sup>**

La cimetidina está indicada para el tratamiento de condiciones ulcerosas. Para el tratamiento de la úlcera duodenal activa, úlcera gástrica benigna y úlcera anastomótica, la cimetidina ha resultado ser efectiva en un rango de 0.8g a 1.6g /día administrada en cuatro dosis. En la prevención de úlceras recurrentes, la dosis usual de cimetidina es de 400 mg diarios al acostarse. Para casos severos de enfermedades por reflujo gastroesofágico la cimetidina se administra en una dosis de 400mg con cada comida y al acostarse. Para el tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison se han utilizado dosis hasta de 1.2 mg/día.

#### **2.3.4.7 Presentaciones farmacéuticas<sup>35</sup>**

Caja con 30 grageas de 200 mg

Caja con 30 grageas de 300 mg

Caja con 30 grageas de 400 mg

Caja con 16 grageas de 800 mg

Frasco con 100 grageas de 300 mg

Caja con 5 ampolletas conteniendo 300mg/2mL

## 2.4. INTERACCIÓN DE FARMACOS

La posibilidad de que en el organismo exista interacción entre fármacos es prácticamente ilimitada y el campo con mayor potencialidad de interacciones está en la práctica clínica, presentándose con frecuencia en la terapia múltiple. Ello se debe, entre otras razones, a que la combinación de fármacos es necesaria para el tratamiento de algunas enfermedades como las cardiovasculares, infecciones y cáncer. Así mismo, los pacientes pueden sufrir de alguna enfermedad que puede requerir el uso de más de un fármacos. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la frecuencia de reacciones adversas aumenta desproporcionadamente en relación al incremento en el número de fármacos prescritos.<sup>113</sup> Al igual que las respuestas del organismo son procesos graduados, el grado de interacción depende de la concentración de las especies interactuantes, y por lo tanto de la dosis y del tiempo.

Las interacciones entre fármacos se presentan cuando la farmacodinamia o la farmacocinética de un fármaco, o ambos, se modifican por la presencia de otro fármaco. Las interacciones farmacodinámicas se presentan cuando los fármacos interactuantes, actúan en los mismos receptores, mismos sitios de acción o mismos sistemas fisiológicos. Cuando un fármaco interfiere con la absorción, transporte, distribución, biotransformación o eliminación de otro, ocurre una interacción farmacocinética y puede alterarse más de un parámetro farmacocinético primario: velocidad de absorción, concentración libre, volumen de distribución, depuración sistémica o depuración renal y fracción absorbida, los que a su vez alteran los parámetros secundarios como tiempo de vida media, área bajo la curva y fracción excretada.<sup>114</sup> Algunos ejemplos de interacciones se pueden observar en la tabla 2.

**Tabla 2.** Interacciones Farmacocinéticas y Farmacológicas<sup>115</sup>

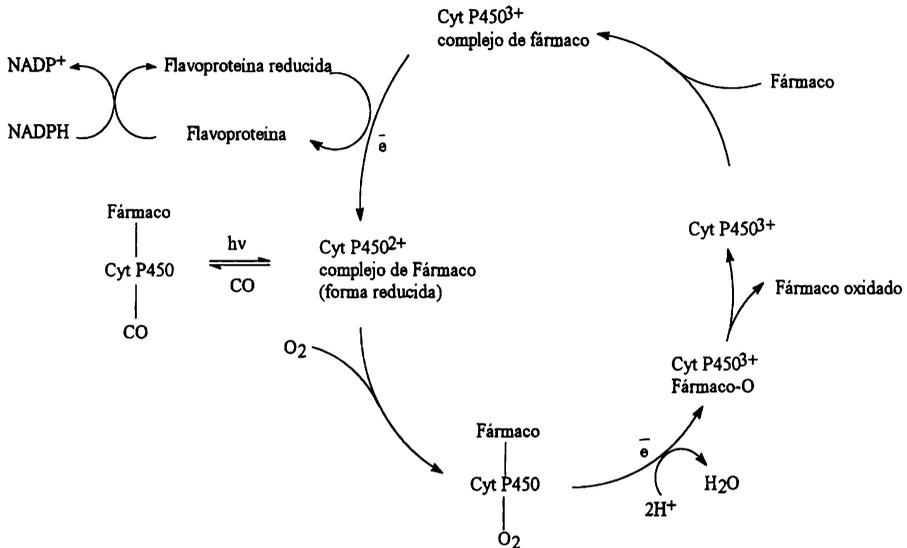
<b>Interacciones farmacológicas</b>		
Fármacos interactuantes	Efecto	Mecanismo de Interacción
buscapina-procarbazona	aumento del efecto anticolinérgico	aditivo
quinidina-betaneol	disminución del efecto del betaneol	antagonismo farmacológico
salicilatos-dipiramol	aumento del riesgo de sangrado	sinergismo
ampicilina-tetraciclinas	disminución del efecto bactericida de la ampicilina	antagonismo farmacológico
<b>Interacciones farmacocinéticas</b>		
fenitoína-ácido fólico	disminución del efecto de la fenitoína	aumento del metabolismo de la fenitoína
teofilina-cimetidina	aumento de la toxicidad de la teofilina	disminución del metabolismo de la teofilina por inducción enzimática
clorfibrato furosemida	aumento del efecto de ambos fármacos	competencia por los sitios de unión a proteínas
warfarina-clorfibrato	aumento del efecto anticoagulante de la warfarina	desplazamiento de la warfarina por el clorfibrato de sus sitios de unión.
indometacina-antiácidos	disminución del efecto de la indometacina	disminución de la absorción G.I. de la indometacina
salicilatos-tolbutamida	disminución del nivel sanguíneo de los salicilatos	aumento de la excreción renal de los salicilatos
lidocaína-propanodol	aumento del efecto de la lidocaína	disminución de la excreción renal de la lidocaína

### 2.4.1 Interacción metabólica

El principal sitio de metabolismo de fármacos es el hígado, aunque también pueden participar otros órganos y tejidos. El metabolismo oxidativo de muchos fármacos y también de hormonas esteroideas, está mediado por enzimas que se localizan en la fracción microsomal del hígado, la cual contiene una superfamilia de hemoproteínas conocida como citocromo P450 que actúa como oxidasa terminal en diversas reacciones oxidativas que sufren los fármacos, catalizando la biotransformación oxidativa de sustratos lipofílicos a metabolitos más polares.<sup>116</sup>

El término citocromo P450, se refiere a la capacidad de la forma reducida de la hemoproteína para reaccionar con el monóxido de carbono, dando lugar a un complejo con un máximo de absorción a 450 nm.

La principal vía de flujo electrónico se presenta en la figura 3, donde el NADPH se oxida por la flavoproteína, NADPH-citocromo c-reductasa, formando el NADP<sup>+</sup>, lo que da lugar a la transferencia de un electrón a través de la flavoproteína a la forma oxidada del citocromo P450, que ya ha interactuado con el fármaco sustrato. La forma reducida (2+) del complejo fármaco-citocromo P450 se une al O<sub>2</sub> para formar un complejo ternario. En forma alternativa, el CO se puede unir en vez del O<sub>2</sub>, inhibiendo la oxidación del fármaco. En este punto se debe introducir otro electrón al complejo P450<sup>2+</sup> - fármaco-O<sub>2</sub>, para generar H<sub>2</sub>O y el fármaco oxidado.



**Figura 3.** Vía de flujo electrónico en el sistema microsomal de oxidación de fármacos

Una interacción metabólica se puede dar ya sea por un proceso de inducción o por inhibición del metabolismo de un fármaco por otro.

**Inducción:** Una serie de fármacos produce un aumento en la actividad de las enzimas microsomales hepáticas metabolizadoras de fármacos. Los más estudiados han sido el fenobarbital (FB), el hidrocarburo carcinogénico 3,4-benzopireno y las hormonas esteroideas. Es evidente que la estimulación producida por el fenobarbital es bastante específica para los componentes esenciales del sistema microsomal de oxidación de fármacos, que son la NADPH-citocromo reductasa y

el citocromo P450.<sup>117</sup> Existe gran evidencia de que la estimulación de la actividad de las enzimas microsomales involucra la síntesis de novo de proteínas. La estimulación del metabolismo de los fármacos puede producir un estado aparente de tolerancia al fármaco o bien puede dar lugar a una disminución del efecto terapéutico alterando la concentración y vida media de eliminación del fármaco ó aumentando su toxicidad, dependiendo de la actividad de los metabolitos producidos.

Inhibición: Los sistemas enzimáticos metabolizantes pueden ser inhibidos por la alteración de parámetros fisiológicos o por la administración de inhibidores de la síntesis de componentes microsomales. La baja especificidad del sustrato del sistema microsómico P450, es causa de que muchos fármacos compitan entre sí por la oxidación. De manera que cualquier sustrato en particular es capaz de inhibir el metabolismo de otro. Un gran número de fármacos han mostrado que pueden inhibir la acción y el metabolismo de otro fármaco tanto “in vivo” como “in vitro”, sin embargo, algunos que son aparentemente efectivos “in vitro” no parecen afectar al mismo sistema “in vivo”. Un factor que puede influenciar tanto la actividad “in vivo” como “in vitro” de un fármaco en particular, es que la vía de metabolismo para producir los metabolitos principales sea la misma para el fármaco interactuante. Es factible que los inhibidores puedan actuar competitivamente y no competitivamente a través de una interacción a uno o varios sitios de unión.

Si se inhibe el sistema metabolizador de fármacos pueden ocurrir respuestas excesivas o prolongadas a dosis ordinarias de los mismos.

La capacidad de los fármacos para inducir e inhibir el sistema microsomal metabolizador de otros fármacos impone gran precaución en la politerapia. Sin embargo, los efectos producidos por una interacción metabólica de fármacos no se limitan solamente a los efectos tóxicos, sino también a aquellos en que la combinación de fármacos ha resultado ser benéfica en la terapia. Por lo que el conocimiento de tales interacciones y sus efectos resulta muy importante en el establecimiento de regimenes de dosificación.



### **III. PARTE EXPERIMENTAL**

---

### **3.1 METODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PRAZICUANTEL EN PLASMA**

#### **3.1.1 Material y equipo**

- Balanza analítica Sartorius, modelo 1800
- Centrifuga Beckman, modelo TJ-6
- Agitador Sybron Thermolyne, tipo 16700 Maxi Mix 1
- Micropipeta Eppendorff de 100 a 1000  $\mu$ l.
- Baño de agua con temperatura constante Sybron Thermolyne, modelo HPA1915B.
- Ultrasonido Branson modelo PC-620R.
- Cartuchos Sep-pak, Waters Assoc., empaque no polar de silica modificada  $C_{18}$
- Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución Hewlett Packard series 1050 modelo 7956AX, equipado con:
  - Bomba cuaternaria, modelo 79851AX.
  - Detector de longitud de onda variable UV-Vis, modelo 79853C.
  - Válvula de inyección con loop de 20  $\mu$ l.
  - Computadora Personal Hewlett Packard Vectra XM 5/xx series 3 con procesador Pentium.
  - ChemStation Software.

### 3.1.2 Reactivos

- Estándar secundario de prazicuantel (PZQ) donado por Bayer de México.
- Estándar Interno 2-cicloheptil-carbonil-4-oxo- 1,2,3,6,7,11b- hexahidro-4-H-pirazino-(2,1a)-isoquinoleina, donado por Merck, Alemania.
- Estándar secundario de Cimetidina. Serral S.A. de C.V.
- Hidróxido de sodio lentejas, R.A., J.T. Baker.
- Fosfato de sodio monobásico, R.A., J.T. Baker.
- Fosfato de sodio dibásico, R.A., J.T. Baker.
- Sulfato de sodio anhidro R.A.,Merck
- Acetona R.A., J.T. Baker.
- Eter isopropílico R.A, J.T. Baker.
- Acetato de etilo R.A, J.T. Baker
- Metanol R.A., J.T. Baker.
- Acetonitrilo, grado HPLC Mallinckrodt
- Agua deionizada grado HPLC.

### 3.1.3 Soluciones

- Hidróxido de sodio 0.2N
- Solución amortiguadora de fosfatos 0.05M pH= 5.0
- Mezcla de acetato de etilo/éter isopropílico (70:30)
- Solución estándar de prazicuantel en acetona, concentración de 1.0 mg/mL.
- solución estándar de prazicuantel en plasma, concentración de 100 µg/mL.
- Solución estándar de 2-cicloheptil análogo de prazicuantel (estándar interno) en fase móvil ACN/H<sub>2</sub>O 45:55, concentración de 100 µg/mL.
- Solución de Cimetidina en metanol, concentración de 1.0 mg/mL.

### 3.1.3.1 Preparación de soluciones

- *Solución amortiguadora de fosfatos 0.05M (pH= 5.0)*. Pesar por separado 54.60 mg de fosfato dibásico de potasio y 6.76 g de fosfato monobásico de potasio, colocarlos en un matraz volumétrico de 1L, disolver y llevar al aforo con agua deionizada.
- *Solución Estándar de Prazicuantel en acetona*: Pesar exactamente 10 mg del estándar de referencia, transferir a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con acetona (1.0 mg/mL). De la solución anterior tomar 1 mL y llevar a 10 ml con acetona (100 µg/mL). A partir de esta solución hacer las diluciones necesarias para obtener las concentraciones de 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y 8.0 µg/mL.
- *Solución Estándar de Prazicuantel en plasma*: Pesar con exactitud 10 mg del estándar de referencia, disolver y aforar con acetona a 10 mL (1.0 mg/mL). De esta solución tomar 1 mL, transferir a un matraz volumétrico de 10 mL y llevar al aforo con plasma (100 µg/mL). A partir de esta solución realizar las diluciones necesarias para obtener concentraciones de 0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 y 8.0 µg/mL aforando con plasma.
- *Solución Estándar Interno*: Pesar exactamente 1.0 mg del estándar de referencia (2-cicloheptil-análogo de prazicuantel), disolver y aforar a 10 mL con fase móvil ACN/H<sub>2</sub>O 45:55 (100 µg/mL). De esta solución tomar 1 mL y llevar a 10 mL con fase móvil para obtener una concentración de 10 µg/mL.
- *Solución Estándar de Cimetidina (para especificidad)*: Pesar con exactitud 10 mg del estándar de cimetidina, disolver y aforar a 10 mL con metanol obteniendo una solución con una concentración de 1.0 mg/mL.

### 3.1.4 Procedimiento de extracción de la muestra

En un tubo de ensayo de 10 mL colocar 2 mL de plasma, adicionar 1mL de hidróxido de sodio 0.2N, agitar por 15 s en vortex y agregar 100  $\mu$ L de la solución de estandar interno (10  $\mu$ g/mL). La muestra se hace pasar por un cartucho Sep-pak (previamente activado con 5 mL de metanol R.A. y 5 mL de solución amortiguadora de fosfatos 0.05M, pH= 5.0), se lava con 20 mL de solución amortiguadora de fosfatos (0.05M, pH=5.0), la muestra se eluye con 3 mL de una mezcla de acetato de etilo/éter isopropílico 70:30 v/v (2 veces). Posteriormente se seca con sulfato de sodio anhidro y se evapora a sequedad en baño maria bajo corriente de nitrógeno. El residuo se reconstituye con 100  $\mu$ L de fase móvil y se inyectan 20  $\mu$ L al sistema cromatográfico, utilizando las siguientes condiciones cromatográficas:

- Columna Lichrospher 100 RP-18 (250 x 4 mm ID, tamaño de partícula 5mm)
- Velocidad de flujo de 1.5 mL/min.
- Fase móvil acetonitrilo-agua (45:55).
- Temperatura ambiente.
- Longitud de onda 217 nm.
- Tiempo de corrida 12 min.

En la figura 4 se presenta el diagrama del método utilizado.<sup>118</sup>

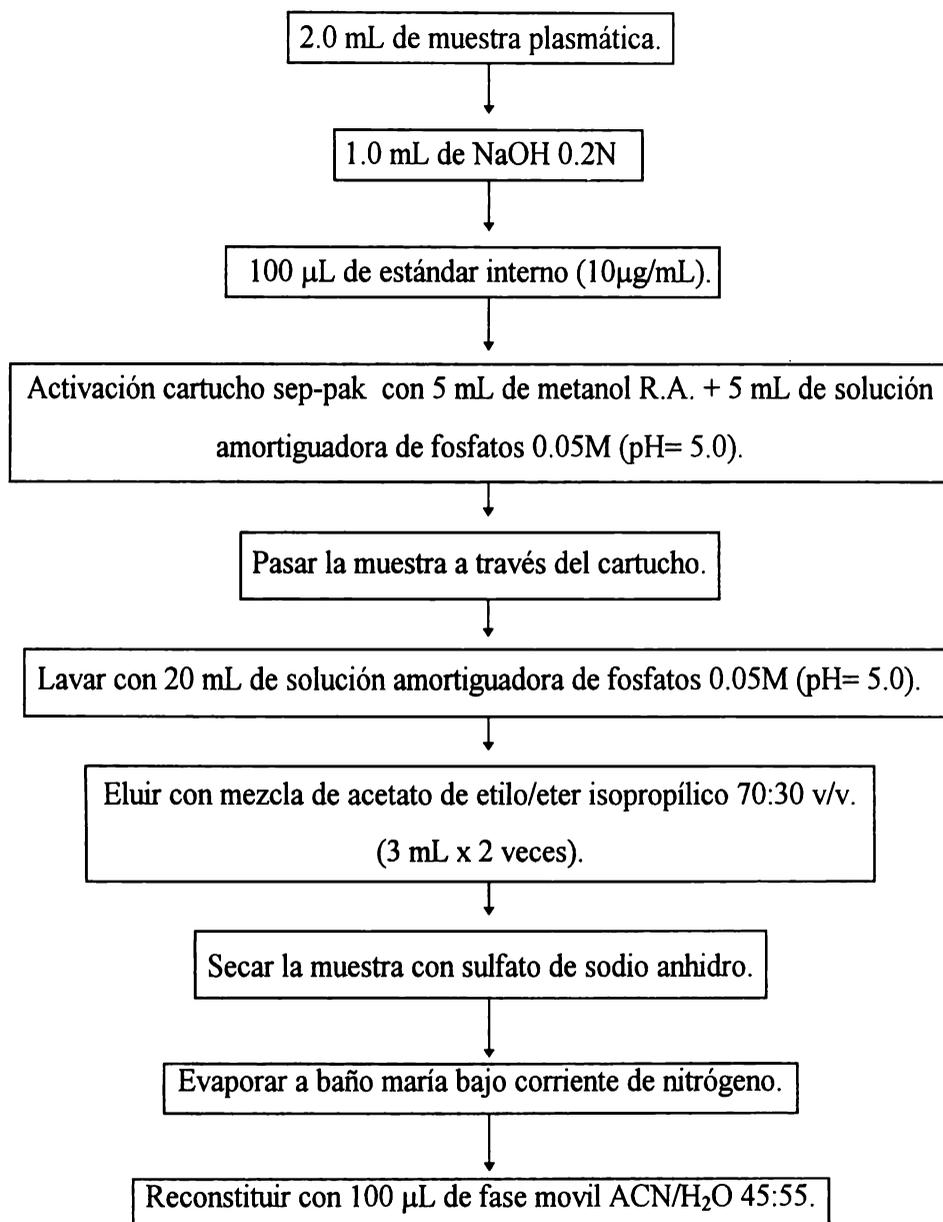


figura 4. Diagrama del método analítico para la cuantificación de prazicuantel en plasma.

## **3.2 VALIDACIÓN DEL METODO ANALÍTICO**

### **3.2.1 Linealidad**

#### **3.2.1.1 Linealidad del sistema**

A fin de determinar la linealidad del sistema se prepararon 3 curvas patrón de PZQ en acetona en el intervalo de concentraciones de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$ . Se graficó la relación de de alturas (PZQ/ E.I.) con respecto a la concentración de PZQ, determinando el coeficiente de correlación ( $r$ ), la pendiente ( $m$ ) y la ordenada al origen ( $b$ ).

#### **3.2.1.2 Linealidad del método**

La linealidad del método se determinó preparando tres curvas patrón en plasma en el intervalo de concentraciones de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$ , de acuerdo al procedimiento descrito en el esquema 1. Se graficó la relación de alturas (PZQ/ E.I.) contra la concentración; para cada una de las curvas y se determinó el coeficiente de correlación ( $r$ ), la pendiente ( $m$ ) y la ordenada al origen ( $b$ ).

### **3.2.2 Especificidad**

Se determinó analizando muestras blanco, muestras conteniendo cimetidina (en un intervalo de concentraciones de 0.5 a 16  $\mu\text{g/mL}$ ), muestras conteniendo PZQ + cimetidina y muestras con cimetidina + E.I. para establecer si la matriz biológica ó el fármaco coadministrado (cimetidina) no interfieren en el análisis.

### **3.2.3 Repetibilidad**

Con la finalidad de determinar la repetibilidad del método analítico en el mismo día, bajo condiciones idénticas de operación se prepararon tres curvas de calibración de PZQ en plasma en el rango de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$ . La repetibilidad del método en días diferentes se determinó analizando 6 curvas de calibración en 2 días diferentes, obteniéndose el coeficiente de variación intra e interdía para cada concentración.

### **3.2.4 Exactitud**

Se evaluó la exactitud del método, preparando tres curvas patrón tanto en plasma como en solución, en el intervalo de concentraciones de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$ . Las muestras plasmáticas fueron tratadas de acuerdo al diagrama propuesto en la figura 4 y la respuesta obtenida se comparó con la obtenida del análisis de las muestras en solución, obteniéndose los porcentajes de extracción promedio para cada concentración así como el coeficiente de variación.

### **3.2.5 Límite de detección**

El límite de detección del método se determinó preparando muestras en plasma blanco por triplicado en el intervalo de concentraciones de 7.81 a 125  $\text{ng/mL}$ . Como límite de detección se consideró aquella concentración cuya respuesta es de 2 a 4 veces la señal del ruido de fondo.

### **3.2.6 Límite de cuantificación**

El límite de cuantificación se estableció como aquella concentración mínima del fármaco en el intervalo de trabajo que es cuantificada con exactitud y precisión aceptable bajo las condiciones normales de operación.

## **3.3 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO EN VOLUNTARIOS SANOS**

### **3.3.1 Productos comerciales utilizados en el estudio**

- Cesol (praziquantel) tabletas 150 mg, Merck. México
- Cisticid (praziquantel) tabletas 600 mg, Merck. México
- Tagamet (cimetidina) tabletas 400 mg, SmithKline and Beecham. México

### **3.3.2 Voluntarios**

En el estudio participaron 8 voluntarios de sexo masculino con edad comprendida entre 26 y 38 años, y un peso corporal de 62 a 85 Kg. Los sujetos se encontraban en buen estado de salud lo cual fue establecido con base a los resultados de su historia clínica.

A los participantes se les informó de la naturaleza y fines del estudio mediante un formato que contenía las indicaciones a seguir durante el estudio así como las características del fármaco y los posibles efectos secundarios. Los voluntarios firmaron una hoja de consentimiento en la cual expresaban por voluntad propia su participación en el estudio.

### **3.3.2.1 Criterios de inclusión**

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- ▶ Buena salud determinada por los resultados de su historia clínica.
- ▶ No presentar hipersensibilidad a cualquiera de los fármacos usados.
- ▶ Sujetos que no requieran de la administración de cualquier otro fármaco durante el estudio
- ▶ Sujetos que no hubiesen sido hospitalizados durante las 8 semanas previas al estudio o que tuviesen enfermedades clínicamente importantes en las cuatro semanas anteriores al estudio.

Ninguno de los sujetos ingirió alcohol ni ningún otro medicamento tres días antes del estudio ni durante el mismo.

### **3.3.2.2 Características físicas de los voluntarios**

Los voluntarios participantes en el estudio gozaban de buena salud y cumplían los criterios de inclusión fijados en el protocolo de estudio. La tabla 3, muestra algunas características físicas de los voluntarios.

**Tabla 3** Características Físicas de los Voluntarios

Voluntario #	Iniciales	Sexo	Edad (años)	Peso (Kg)	Estatura (m)
1	HMOJ	M	29	76	1.76
2	LSHM	M	27	85	1.60
3	CTED	M	26	68.5	1.60
4	OMV	M	38	62	1.63
5	OAFJ	M	28	68	1.60
6	RLJR	M	30	79	1.70
7	HDCA	M	32	76	1.68
8	RMC	M	33	77	1.68

### 3.3.3 Diseño del estudio

El diseño utilizado fué un diseño cruzado completo (tabla 4). Los sujetos voluntarios fueron divididos al azar en 2 grupos, A y B.

El grupo A (4 sujetos) recibió en la primera semana de estudio 3 dosis de 25 mg/kg de prazicuantel en intervalos de 2 horas y en la semana 2 recibió el prazicuantel (3 dosis 25 mg/kg en intervalos de 2 horas) en conjunto con una tableta de cimetidina de 400 mg (1200 mg por día).

El grupo B (4 sujetos) recibió en la semana 1: prazicuantel (3 dosis 25 mg/kg en intervalos de 2 horas) en conjunto con una tableta de cimetidina de 400 mg y en la semana 2 recibió únicamente el prazicuantel (3 dosis 25 mg/kg en intervalos de 2 horas)

Entre la semana 1 y la semana 2 se dejó un periodo de lavado de una semana.

**Tabla 4** Diseño del Estudio

TRATAMIENTO	SEMANAS		
	1 <sup>a</sup>		2 <sup>a</sup>
Prazicuantel (3 dosis de 25 mg/kg en intervalos de 2 h) + Cimetidina (3 dosis de 400 mg en intervalos de 2 h)	B	L A V A D O	A
Prazicuantel (3 dosis de 25 mg/kg en intervalos de 2 h)		A	B

### 3.3 3.1 Protocolo de estudio

Para ambos períodos de estudio, los voluntarios se ajustaron a los puntos que a continuación se establecen:

1. No haber ingerido medicamentos o alcohol por lo menos una semana antes del estudio ni durante el mismo.
2. Haber permanecido en ayuno por lo menos 10 h antes del estudio (después de las 22 h del día anterior al estudio) hasta 4 horas después de la primera administración del prazicuantel.
3. El día del estudio se proporcionó un desayuno estándar a las 12:00 pm, una comida a las 16:00 h y posteriormente a las 19:00 h una cena. La ingesta de agua en el transcurso del día fue *ad libitum* excepto en la toma del medicamento en la cual se ingirieron 240 mL de agua.

El desayuno estandar consistió de 2 sandwich de pollo, 1 ración de cóctel de frutas y 1 vaso de jugo de naranja. La comida consistió de una sopa de pasta, pechuga empanizada con pure de papa, fruta y agua de frutas. Posteriormente, entre las 10 y 12 h después de la primera administración de prazicuantel, se les propocionó un vaso de yogurth para beber, jugo de manzana y galletas. El menú fué el mismo en los dos periodos de estudio.

4. Para realizar la toma de muestras sanguíneas se les colocó un punzocat. Se tomaron muestras de 10 mL a los siguientes tiempos: 0.0, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 3.5, 4.0, 5.0, 5.5, 6.0, 8.0, 10.0 y 12.0 h después de la administración de la primera dosis de prazicuantel.

5. Las muestras sanguíneas se recolectaron en tubos heparinizados (vacutainer, 143 unidades de heparina sódica USP/tubo) previamente etiquetados, los cuales se centrifugaron inmediatamente y el plasma separado permaneció en congelación a -5°C hasta el momento de su análisis mediante cromatografía de líquidos de alta resolución.

### **3.3.4 Consideraciones éticas**

Los sujetos voluntarios que participaron en el estudio fueron tratados de acuerdo a los protocolos de la declaración de Helsinski y las regulaciones locales del instituto y de nuestro país con el objeto de salvaguardar sus derechos y bienestar.

### **3.3.5 Análisis estadístico de los datos**

La concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) y el tiempo al cual se alcanza dicha concentración ( $T_{max}$ ) se determinaron directamente de la gráfica individual de concentración plasmática vs tiempo para cada dosis administrada.

La constante aparente de eliminación ( $K_e$ ) fue determinada mediante el programa de ajustes de regresión no lineal PCNONLIN.

El correspondiente tiempo de vida media  $t_{1/2}$  fué calculado como  $0.693/K_e$ .

El área bajo la curva (AUC) fué estimada por el metodo trapezoidal, determinandose para cada intervalo de dosificación.

La comparación de los parámetros farmacocinéticos se realizó utilizando un análisis de varianza de dos vías, la prueba de t' de Student y en los casos en los que no se presentó una distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica de rangos de Wilcoxon.

## **IV. RESULTADOS**

---

## 4.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PRAZICUANTEL EN PLASMA

### 4.1.1 Linealidad del sistema

La figura 5 muestra la linealidad del sistema al graficar el cociente de la respuesta expresada en alturas del PZQ y del estándar interno (E.I.) contra la concentración de PZQ en el rango de 0.125 a 8  $\mu\text{g/mL}$ . Los resultados promedio se muestran en la tabla 5.

La ecuación de la regresión lineal de la curva fué de:

$$y = 0.2204 + 3.6776x \text{ con un coeficiente de correlación de } 0.9999$$

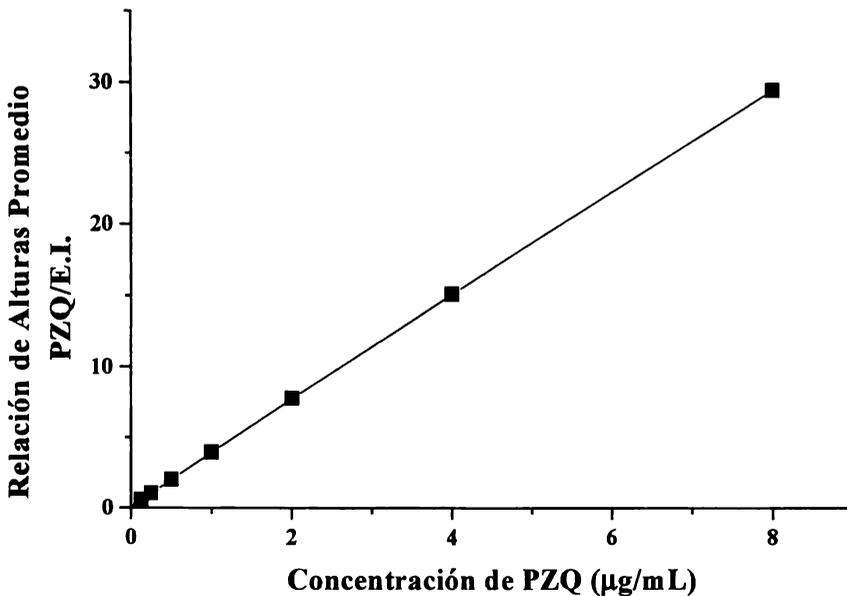


Figura 5. Linealidad del sistema para la cuantificación del PZQ en acetona.

**Tabla 5.** Linealidad del sistema para la cuantificación de PZQ en acetona.

(n=3)

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Relación de Alturas Promedio PZQ/EI	D. E.	C. V. (%)
0.125	0.5725	0.0440	7.69
0.250	1.0329	0.0192	1.85
0.5	2.0061	0.0572	2.85
1.0	3.9220	0.1146	2.92
2.0	7.7776	0.2179	2.80
4.0	15.1046	0.3356	2.22
8.0	29.5092	1.6274	5.51
Ordenada al origen (b) = 0.2204 Pendiente (m) = 3.6776 r = 0.9999 r <sup>2</sup> = 0.9999			

#### 4.1.2 Linealidad del método

La figura 6, muestra los resultados de la linealidad del método analítico para la cuantificación de praziquantel, expresado en relación de alturas de praziquantel/E.I. vs la concentración de PZQ. Los resultados promedio para 3 curvas preparadas el mismo día en el intervalo de concentraciones de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$  se muestran en la tabla 6.

La ecuación de la regresión lineal de la curva fue de:

$$y = 0.1182 + 4.2314x \text{ con un coeficiente de correlación de } 0.9999$$

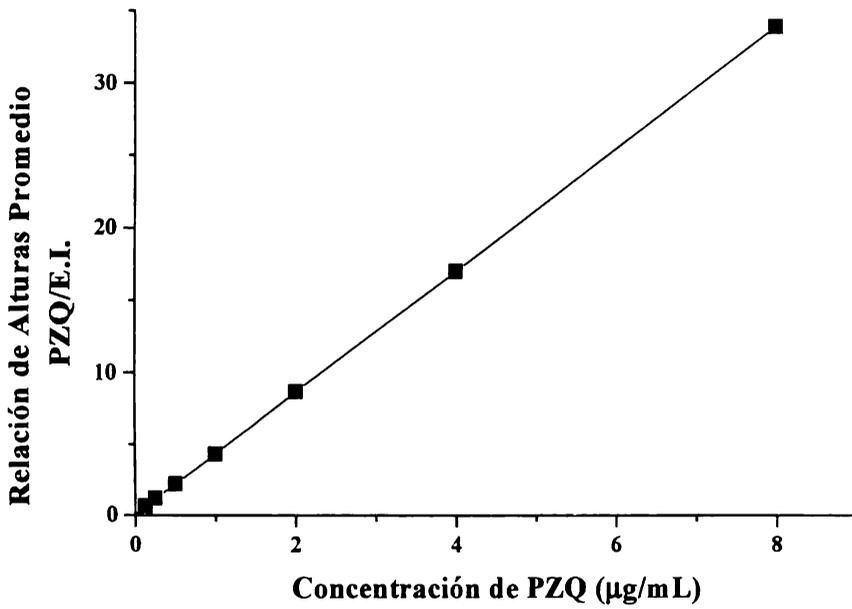


Figura 6. Linealidad del método analítico para la cuantificación de PZQ en plasma

**Tabla 6.** Linealidad del método analítico para cuantificar PZQ en plasma  
(n=3)

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Relación de Alturas Promedio PZQ/EI	D. E.	C. V. (%)
0.125	0.6642	0.0384	5.78
0.250	1.1867	0.0416	3.50
0.5	2.1801	0.0484	2.22
1.0	4.2901	0.2456	5.72
2.0	8.6972	0.6258	7.19
4.0	17.0102	0.6845	4.02
8.0	33.9672	2.3045	6.78
Ordenada al origen (b) = 0.1182 Pendiente (m) = 4.2314 r = 0.9999 r <sup>2</sup> = 0.9999			

#### 4.1.3 Especificidad

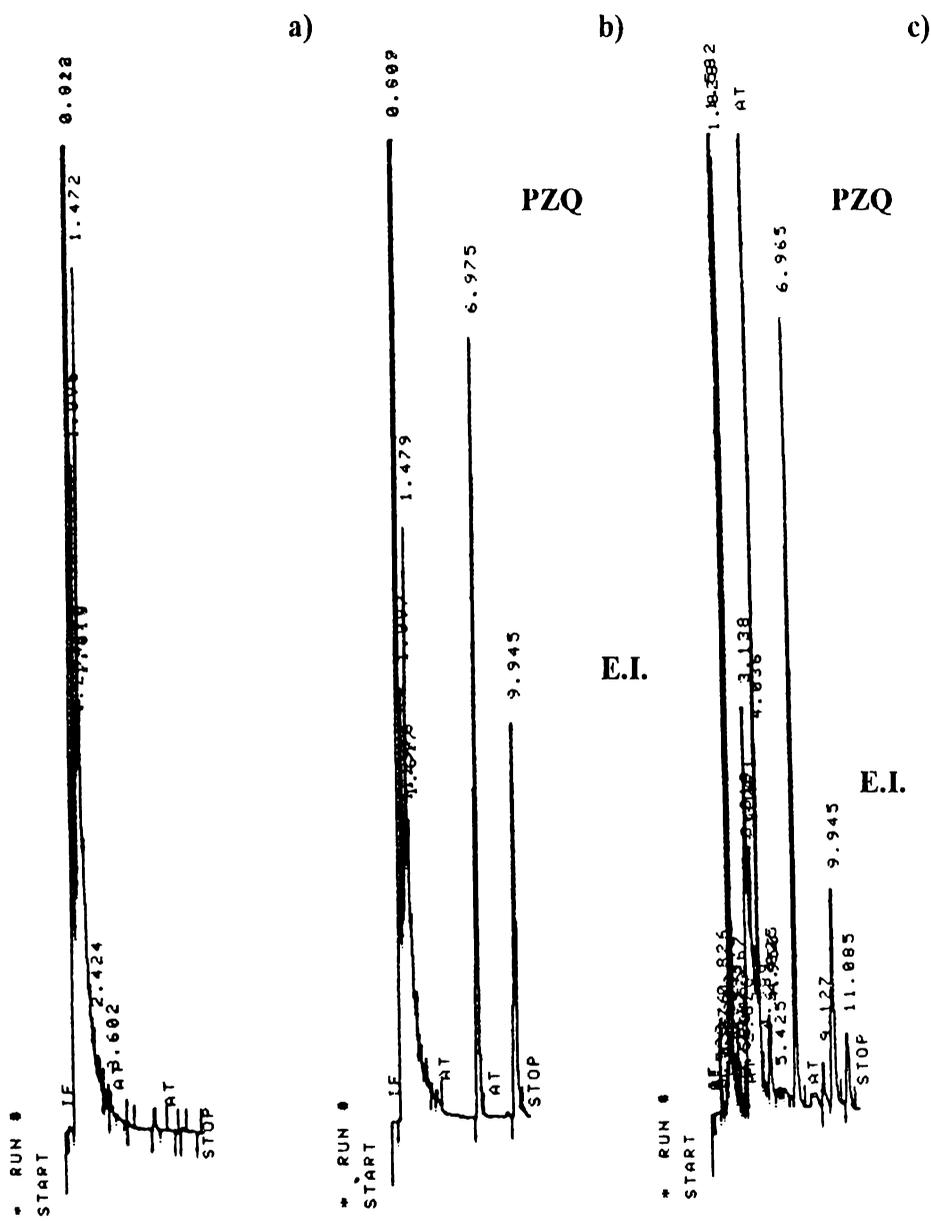
En la figura 7 se muestra los cromatogramas correspondientes a:

- a) blanco plasma
- b) muestra estándar en plasma
- c) muestra de un voluntario sano después de la administración de PZQ bajo el esquema corto.

La figura 8, muestra los cromatogramas representativos al analizar:

- d) muestras adicionadas con cimetidina
- e) muestras adicionadas con PZQ y cimetidina
- f) muestras adicionadas con cimetidina y estándar interno

Los tiempos de retención para el PZQ y para el estándar interno fueron 6.9 y 9.9 min respectivamente.



**Figura 7** Cromatogramas representativos para a) blanco de plasma b) muestra estandar en plasma 1.0 µg/mL adicionada de E.I. c) muestra de un voluntario sano después de la administración de PZQ en 3 dosis de 25 mg/Kg a intervalos de 2 h adicionada de E.I.

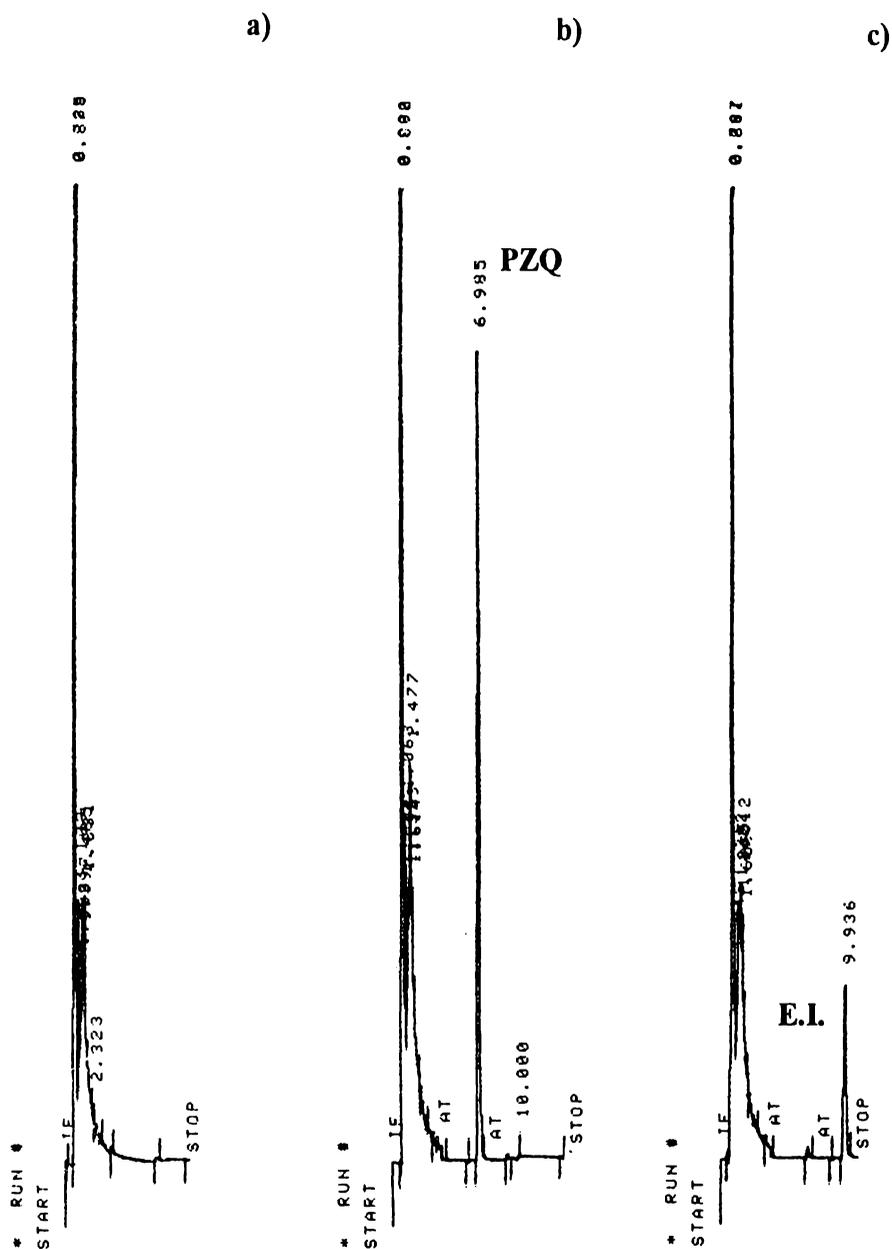


Figura 8. Cromatogramas representativos para a) muestra adicionada con cimetidina b) muestra adicionada con PZQ + cimetidina c) muestra adicionada con cimetidina y estandar interno (E.I.).

#### 4.1.4 Repetibilidad

En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos de la repetibilidad del método, al evaluar tres curvas estándar de prazicuantel en plasma preparadas en el mismo día.

Los resultados obtenidos al evaluar 6 curvas de calibración de prazicuantel preparadas en diferentes días se muestran en la tabla 8.

**Tabla 7** Repetibilidad del método analítico para cuantificar PZQ en plasma.

(n = 3)

Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración Recuperada ( $\mu\text{g/mL}$ )	D.E.	C.V. (%)
0.125	0.1330	0.0087	6.58
0.250	0.2470	0.0043	4.87
0.5	0.5036	0.0087	1.73
1.0	0.9934	0.0460	4.60
2.0	2.0118	0.1184	5.80
4.0	3.9356	0.1292	3.28
8.0	7.8566	0.4351	5.5
Promedio		0.1072	4.62

**Tabla 8** Repetibilidad del método analítico en diferentes días para cuantificar PZQ en plasma. (n = 6)

<b>Concentración (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Concentración Recuperada (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>D.E.</b>	<b>C.V. (%)</b>
0.125	0.1258	0.0118	9.44
0.250	0.2470	0.0192	7.77
0.5	0.4750	0.0314	6.61
1.0	0.9418	0.0655	6.96
2.0	1.8917	0.0123	6.46
4.0	3.7835	0.2158	5.70
8.0	7.519	0.5126	6.81
Promedio		0.1240	7.10

#### 4.1.5 Exactitud

Los valores obtenidos de la exactitud del método se muestran en la tabla 9, en la que se puede observar que el porciento de recobro promedio fué de 100.34.

#### 4.1.6 Límite de detección

El límite de detección fué de 31.2 ng/mL.

**Tabla 9** Exactitud del método analítico para cuantificar PZQ en plasma.

Concentración adicionada ( $\mu\text{g/mL}$ )	Concentración recuperada ( $\mu\text{g/mL}$ )	Porcentaje de recobro
0.125	0.1330	106.4
0.250	0.2470	98.8
0.5	0.5036	100.72
1.0	0.9934	99.34
2.0	2.0118	100.59
4.0	3.9356	98.39
8.0	7.8566	98.20
		promedio = 100.34
		D.E. = 2.63
		C.V. = 2.62

#### 4.1.7 Límite de cuantificación

El límite de cuantificación del método fué de 125 ng/mL

## **4.2 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO EN VOLUNTARIOS SANOS**

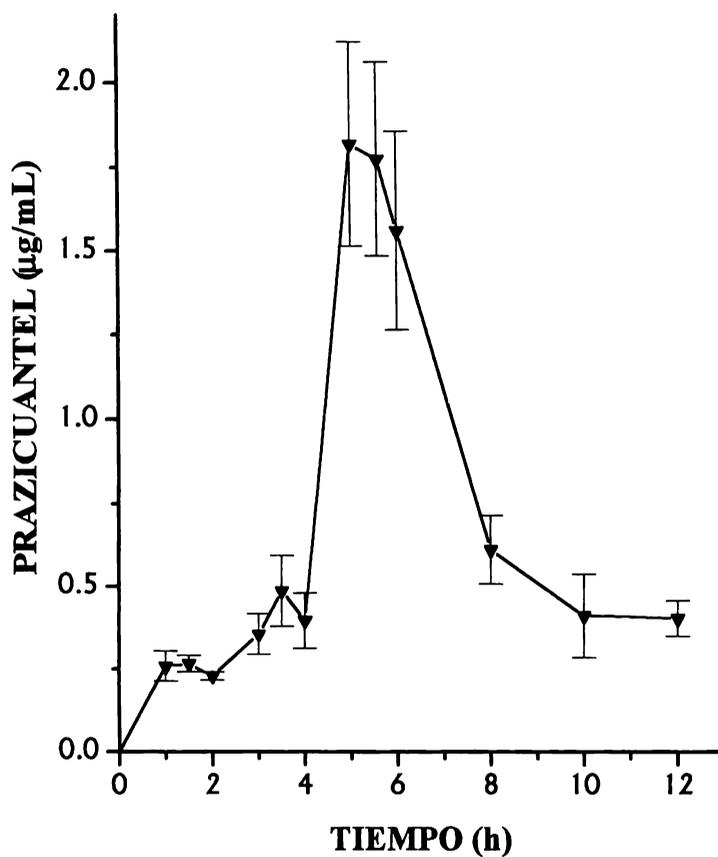
La tabla 10, muestra los valores promedio de concentración de PZQ en plasma a cada tiempo de muestreo  $\pm$  el error estándar (e.e.), al administrar prazicuantel solo y conjuntamente con cimetidina de acuerdo al diseño del estudio.

Los valores promedio de concentración plasmática de prazicuantel al administrarlo bajo el regimen de dosificación corto se muestra en la figura 9.

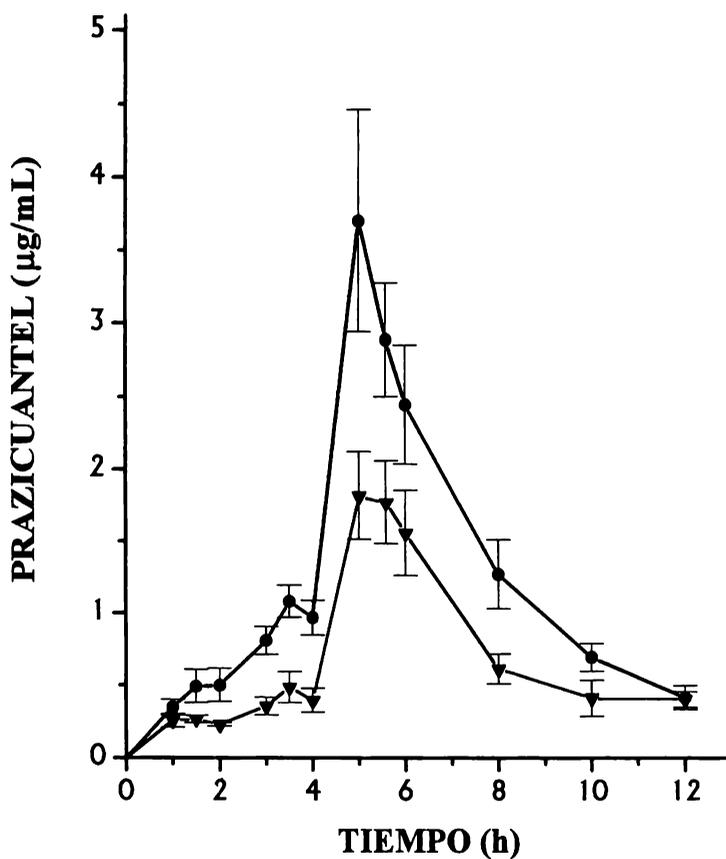
La figura 10, representa la gráfica de los valores promedio de concentración plasmática vs tiempo después de la administración de prazicuantel solo y conjuntamente con cimetidina.

**Tabla 10** Concentraciones plasmáticas promedio de PZQ obtenidas con ambos tratamientos (media  $\pm$  e.e., n=8)

Tiempo (h)	Concentración ( $\mu\text{g/mL}$ )	
	Tratamiento PZQ solo	Tratamiento PZQ + CIM.
0.0	0	0
1.0	$0.2577 \pm 0.065$	$0.3479 \pm 0.054$
1.5	$0.2651 \pm 0.025$	$0.4931 \pm 0.115$
2.0	$0.2284 \pm 0.012$	$0.5010 \pm 0.114$
3.0	$0.3555 \pm 0.061$	$0.8093 \pm 0.096$
3.5	$0.4865 \pm 0.108$	$1.0818 \pm 0.114$
4.0	$0.3961 \pm 0.084$	$0.9684 \pm 0.121$
5.0	$1.8193 \pm 0.304$	$3.7048 \pm 0.762$
5.5	$1.7745 \pm 0.288$	$2.8897 \pm 0.385$
6.0	$1.5612 \pm 0.296$	$2.4451 \pm 0.404$
8.0	$0.6113 \pm 0.104$	$1.2719 \pm 0.242$
10.0	$0.4114 \pm 0.126$	$0.6949 \pm 0.095$
12.0	$0.4030 \pm 0.054$	$0.4154 \pm 0.082$



**Figura 9** Gráfica promedio de niveles plasmáticos de PZQ  $\pm$  e.e. bajo el esquema corto de dosificación (n=8).



**Figura 10** Grafica de niveles plasmáticos promedio  $\pm$  e.e. después de la administración de PZQ solo (▼) y en combinación con cimetidina (●), bajo el esquema corto de dosificación (n=8).

## 4.2.1 Parámetros farmacocinéticos

Las tablas 11 y 12 presentan los valores promedio de los parámetros farmacocinéticos calculados a partir de los valores individuales de cada sujeto.

**Tabla 11** Parámetros Farmacocinéticos.

<b>Parámetro Farmacocinético</b>	<b>PZQ solo (<math>\bar{X} + D.E.</math>)</b>	<b>PZQ más Cimetidina (<math>\bar{X} + D.E.</math>)</b>
<b>ABC<sub>0-t</sub></b> ( $\mu\text{g h/ml}$ )	7.5001 $\pm$ 2.52	13.8608 $\pm$ 4.48
<b>Ke</b> ( $\text{h}^{-1}$ )	0.3869 $\pm$ 0.09	0.3250 $\pm$ 0.04
<b>t<sub>1/2</sub></b> (h)	1.8375 $\pm$ 0.42	2.1500 $\pm$ 0.27

**Tabla 12** Resultados promedio de C<sub>max</sub> y t<sub>max</sub>.

<b>Tratamiento</b>	<b>Intervalo de dosificación</b>	<b>C<sub>max</sub> (<math>\bar{X} + D.E.</math>)</b>	<b>t<sub>max</sub> (<math>\bar{X} + D.E.</math>)</b>
<b>PZQ</b>	1 <sup>er</sup>	0.2650 $\pm$ 0.11	1.46 $\pm$ 0.33
	2 <sup>o</sup>	0.4865 $\pm$ 0.28	3.36 $\pm$ 0.22
	3 <sup>er</sup>	1.8193 $\pm$ 0.67	5.51 $\pm$ 0.40
<b>PZQ más Cimetidina</b>	1 <sup>er</sup>	0.5009 $\pm$ 0.30	1.50 $\pm$ 0.5
	2 <sup>o</sup>	1.0818 $\pm$ 0.30	3.485 $\pm$ 0.33
	3 <sup>er</sup>	3.7048 $\pm$ 1.52	5.15 $\pm$ 0.22



#### 4.2.2 Reacciones adversas

La incidencia de efectos adversos así como el número de voluntarios en los cuales se manifestaron dichos efectos adversos se presenta en la tabla 13.

**Tabla 13** Incidencia de efectos adversos después de la administración de PZQ bajo el esquema corto.

<b>Efectos Adversos</b>	<b>Tratamiento</b>	
	PZQ	PZQ + Cimetidina
Dolor de Cabeza	4	3
Náuseas	1	3
Mareos	2	4
Vomito	1	1
Sueño	3	4

## **V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS**

---

## **5.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE PRAZICUANTEL EN PLASMA.**

### **5.1.1 Linealidad**

#### **5.1.1.1 Linealidad del sistema**

Los resultados de la linealidad del sistema se muestran en la tabla 5 en la cual se puede observar que el coeficiente de variación mayor fue de 7.69 % obteniéndose un coeficiente de correlación de 0.9999. La ecuación de la curva de regresión (figura5) fue la siguiente:  $y = 0.2204 + 3.6776x$ .

#### **5.1.1.2 Linealidad del método**

Los resultados promedio para 3 curvas preparadas el mismo día en el intervalo de concentraciones de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$  se muestran en la tabla 6. La ecuación de la regresión lineal de la curva obtenida fue de:  $y = 0.1182 + 4.2314x$ . El coeficiente de correlación obtenido por mínimos cuadrados fue de 0.9999 por lo cual, la relación de alturas de PZQ/EI vs la concentración de PZQ se consideró lineal en el intervalo de 0.125 a 8.0  $\mu\text{g/mL}$  (figura 6).

### **5.1.2 Especificidad**

En la figura 7 se observa que la matriz biológica no interfiere en la cuantificación del prazicuantel. El tiempo de retención para el PZQ fue de 6.9 min y para el estándar interno fue de 9.9 min. Así mismo, al analizar muestras adicionadas con cimetidina, PZQ + cimetidina y cimetidina + E.I., tanto en

solución como en plasma, no se detectó la cimetidina bajo las condiciones cromatográficas utilizadas (figura 8), por lo que el método es específico para la cuantificación del PZQ

### **5.1.3 Repetibilidad**

Los resultados de la repetibilidad del método, obtenidos al evaluar tres curvas estandar de prazicuantel en plasma preparadas en el mismo día (tabla 7) y los resultados obtenidos al evaluar 6 curvas de calibración de prazicuantel preparadas en diferentes días (tabla 8) muestran que los coeficientes de variación promedio, intra e interdía, fueron menores a un 10% (4.62 y 7.10 respectivamente).

### **5.1.4 Exactitud**

Los valores obtenidos de la exactitud del método (tabla 9) muestran que el porcentaje de recobro promedio fué de 100.34 con una desviación estándar y un coeficiente de variación menor al 3%, por lo que se consideró el método como exacto.

### **5.1.5 Límite de detección**

El límite de detección fué de 31.2 ng/mL , esta concentración presentó una respuesta de 2 a 4 veces la señal del ruido de fondo.

### **5.1.6 Límite de cuantificación**

El límite de cuantificación del método fué de 125 ng/mL, ya que esta concentración cumplió con los criterios mencionados en el punto 3.3.6.

## **5.2 ESTUDIO FARMACOCINÉTICO EN VOLUNTARIOS SANOS**

### **5.2.1 Farmacocinética del PZQ bajo el nuevo esquema terapéutico**

Los valores de concentración promedio en plasma para cada tiempo de muestreo al administrar prazicuantel bajo el esquema de dosificación corto (3 dosis de 25 mg/Kg de peso a intervalos de 2 horas en un día) se muestran en la tabla 10 y en la figura 9, se presenta la grafica promedio encontrándose gran variabilidad (de los datos de concentraciones plasmáticas) lo cual, ha sido observado en otros estudios realizados con PZQ.

El  $t_{1/2}$  del PZQ obtenida en el presente estudio ( $1.84 \pm 0.4$  h), es semejante a los valores reportados en la literatura. Jung y cols.,<sup>4</sup> reportan un valor de  $t_{1/2}$  de  $2.33 \pm 0.34$  h después de la administración de una dosis única de 50 mg/Kg en

pacientes con cisticercosis. Watt y cols.<sup>85</sup>, encontraron un valor de  $1.7 \pm 0.8$  h en pacientes infectados con *S. japonicum*.

Por su parte Bittencourt y cols.<sup>5</sup>, encontraron un  $t_{1/2}$  de  $1.91 \pm 0.36$  h en pacientes, al administrar una dosis oral única de 25 mg/Kg. En voluntarios sanos, Homeida y cols.<sup>119</sup> encontraron un valor de  $2.1 \pm 0.29$  h después de una dosis oral de 40 mg/Kg.

Con respecto a la constante de eliminación ( $k_e$ ), Jung y cols.<sup>4</sup>, reportan un valor promedio de  $0.308 \pm 0.43$  en pacientes con NCC el cual, no difiere significativamente del valor obtenido en el presente estudio (tabla 11).

En el  $t_{max}$  para cada intervalo de dosificación se observó poca variabilidad (tabla 12). El valor promedio de  $ABC_{0-t}$  fué de  $7.50 \pm 2.52$   $\mu\text{g/mL/h}$ .

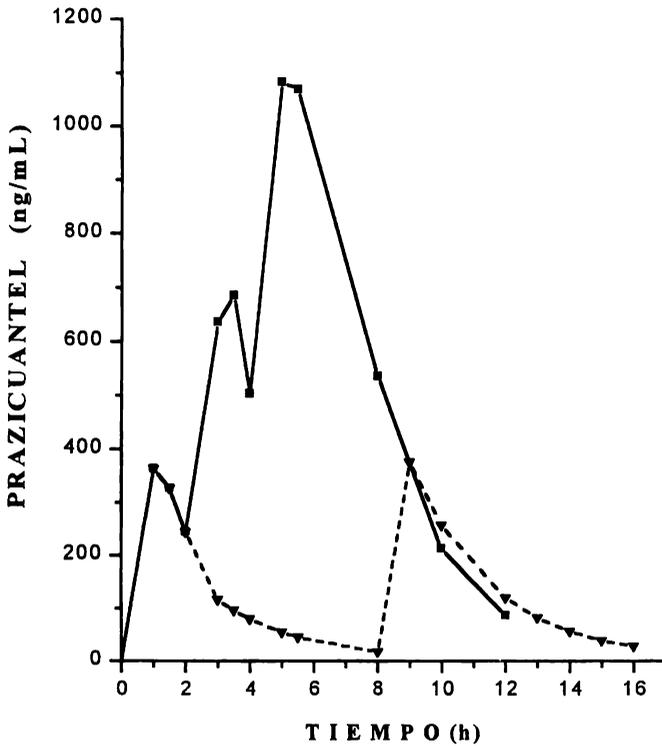
Los valores obtenidos para  $C_{max}$  a cada intervalo de dosificación se muestran en la tabla 12, en la que se puede observar que la  $C_{max}$  obtenida después de la administración de la tercera dosis de PZQ fué de  $1.82 \pm 0.67$   $\mu\text{g/mL}$ , este valor es similar al valor reportado por Watt y cols.<sup>85</sup> ( $2.17 \pm 1.14$  mg/mL), después de la administración, a pacientes, de tres dosis de 20 mg/Kg en un día, a diferencia de que el intervalo de dosificación fué de 1 hora. El incremento en  $C_{max}$  al tercer intervalo fué mayor al esperado en todos los voluntarios. Es de hacer notar que éste incremento se presentó después de la administración del desayuno (aproximadamente media hora después de la tercera dosis).

Una posibilidad de que los niveles, después de la tercera administración, se elevaran tan bruscamente es que se presente una dosis dependencia con respecto a la capacidad metabólica, es decir, que el metabolismo de primer paso sea saturable<sup>78</sup>, presentándose un mayor metabolismo a dosis pequeñas por lo cual, con una mayor dosis los niveles en plasma aumentan. También es posible considerar la influencia de la dieta en la biodisponibilidad del PZQ. Leopold y cols.<sup>78</sup> observaron que al administrar la primera dosis de 20 mg/Kg, de un regimen de 3x20 mg/Kg c/4 horas, una hora después de un desayuno estándar la  $C_{max}$  obtenida fué mayor que con la administración de la primera dosis de un regimen de 3x25 mg/Kg c/4horas, la cual también fué administrada con el desayuno estándar. En nuestro caso la ingesta del alimento fué después de la administración del PZQ lo que contrasta con los resultados de Leopold. Mandour y cols.<sup>120</sup>, estudiaron el efecto de dos diferentes dietas sudanesas en la farmacocinética del prazicuantel. Sus resultados muestran un incremento del 60% en  $C_{max}$  al administrar una dieta rica en aceites, y un 114% al administrar una dieta baja en aceites. Posteriormente Homeida y cols.<sup>119</sup>, en un estudio en voluntarios sanos a los cuales administró una dosis única de 40 mg/Kg de PZQ junto con un desayuno estándar, encontraron un incremento del 60% en el  $C_{max}$  en comparación con el grupo de voluntarios en ayuno. Lo anterior permite observar una evidente influencia de los alimentos en la biodisponibilidad del PZQ sin embargo, qué tipo de alimentos y cómo influyen, no está bien definido.

### **5.3 VENTAJAS SOBRE OTROS REGIMENES**

El perfil de concentraciones plasmáticas obtenido al administrar praziquantel bajo el regimen de dosificación corto (figura 9), muestra que con este regimen se evita el rápido decaimiento de concentraciones plasmáticas después de la administración del PZQ, como se observa con otros regimenes donde el PZQ es administrado en intervalos de 6 a 8 horas.<sup>4</sup> Al parecer, el rápido decaimiento de las concentraciones plasmáticas se debe a que el PZQ se metaboliza y se elimina rápidamente. A manera de ejemplificar lo anterior, se realizó una simulación (a partir de los niveles obtenidos en plasma con el regimen corto y con base a la vida media de eliminación) de las concentraciones plasmáticas que se obtendrían al administrar 25 mg/Kg de PZQ cada ocho horas para el voluntario 1. En la figura 11, se presentan esta simulación que permite comparar ambos regimenes de dosificación. Los resultados con el regimen de dosificación corto hacen suponer que se alcanzan concentraciones efectivas en líquido cefalorraquídeo (LCR) por un lapso de tiempo mayor que el obtenido con el regimen tradicional y con menor duración del tratamiento.

Además, los datos simulados de la figura 11 permiten suponer que con una administración cada 8 horas, como en el regimen usual, las concentraciones obtenidas en plasma son muy bajas durante un periodo de tiempo considerable por lo que probablemente los niveles en LCR sean insuficientes para provocar un daño letal en el parásito.



**Figura 11**, Datos plasmáticos obtenidos para el voluntario 1 después de administrar PZQ en tres dosis de 25 mg/Kg en intervalos de 2 horas (línea continua). Datos simulados al administrar 25 mg/Kg cada ocho horas (línea discontinua).

Con el esquema propuesto, el costo y la dosis se reducen aproximadamente 10 veces en comparación con el regimen usual (50 mg/Kg/día por 15 días) lo cual es una gran ventaja, ya que el tratamiento es factible para los pacientes de bajos recursos económicos los cuales representan la gran mayoría de la población que padece neurocisticercosis.

#### **5.4 INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA ENTRE PRAZICUANTEL Y CIMETIDINA**

Al comparar los perfiles de concentración plasmática obtenidos con ambos tratamientos, figura 10, se observó que la administración conjunta de prazicuantel con cimetidina provocó un incremento aproximadamente del 100% en la concentración plasmática de PZQ en comparación a la obtenida al administrar PZQ solo, lo cual muestra una evidente interacción farmacocinética entre el prazicuantel y cimetidina.

Respecto a la vida media obtenida después de la administración simultánea de PZQ y cimetidina, el análisis estadístico (tablas 14, 16), mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.

**Tabla 14.** Análisis estadístico de varianza para la vida media de eliminación después de la administración de PZQ solo y administrado conjuntamente con cimetidina

Fuente de variación	g.l.	SS	MS	F	P	Resultado
sujeto	7	1.2244	0.1749	3.51	0.1697	N.S
tratamiento	1	0.3906	0.3906	7.8451	0.0655	N.S
periodo	1	0.2756	0.0.2756	5.53	0.0185	N.S
sujeto(secuencia)	6	0.2987	0.0497			
total	15	2.1894	0.1460			

Existen dos estudios en los cuales se observa mayor variabilidad de los valores de  $t_{1/2}$  del PZQ al ser administrado con cimetidina. El primero fue realizado por Dachman y cols.<sup>7</sup>, quienes encontraron un valor de  $t_{1/2}$  de 3.3 h en un paciente con neurocisticercosis; y el segundo estudio fue realizado por Metwally y cols.<sup>9</sup>, en voluntarios sanos, obteniendo valores de  $t_{1/2}$  de  $1.5 \pm 0.3$  y  $2.6 \pm 0.5$  h para dos formulaciones de tabletas al ser administradas con cimetidina. A pesar de que el valor de  $t_{1/2}$  obtenido en el presente estudio es diferente al obtenido por Dachman, éste último no es muy confiable debido a que se determinó en un solo paciente y además, tomaba antiepilépticos.

El análisis de varianza realizado para la constante de eliminación demostró que no existen diferencias significativas entre tratamientos. Adicionalmente, al efectuar la prueba de T-Student de pares de medias no se encontraron

diferencias estadísticamente significativas entre las medias para ambos tratamientos (tabla 16).

Como se puede observar en la tabla 11, el  $ABC_{0-t}$  se incrementó en un 100% al administrar PZQ con cimetidina ( $p < 0.0016$ ) Tabla 15 y tabla 16. En el estudio realizado en un paciente con NCC, Metwally y cols.<sup>9</sup> encontraron un incremento del 61% al administrar conjuntamente prazicuantel y cimetidina.

**Tabla 15.** Análisis de varianza de dos vías para el  $ABC_{0-t}$ .

Fuente de variación	g.l.	SS	MS	F	P	Resultado
sujeto	7	173.83	24.83	3.93	0.0432	S
tratamiento	1	154.87	154.87	24.52	0.0016	S
periodo	1	2.85	2.85	0.452	0.0233	N.S
sujeto(secuencia)	6	37.88	6.31			
total	15	369.45	24.63			

**Tabla 16** Análisis estadístico por T de Student para el  $ABC_{0-t}$ .

Parametro Farmacocinético	Tratamiento		T de Student
	PZQ	PZQ+CIM	$\alpha = 0.05$
$ABC_{0-t}$	$7.50 \pm 2.52$	$13.86 \pm 4.48$	S
$t_{1/2}$	$1.84 \pm 0.42$	$2.15 \pm 0.27$	NS
Ke	$0.38 \pm 0.09$	$0.32 \pm 0.04$	NS

\* intervalo de dosificación

NS = No significativo

S= Significativo

El análisis estadístico para  $C_{max}$  después de la primera dosis de PZQ, mostró que no existen diferencias significativas entre ambos tratamientos (tabla 17), aún cuando gráfica y numéricamente se observa una diferencia de casi el 100%. Ello puede deberse a la gran variabilidad interindividual observada, por lo que fue necesario aplicar la estadística no paramétrica para su análisis, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.

**Tabla 17.** Análisis estadístico para  $C_{max}$  al primer intervalo de dosificación utilizando la prueba no paramétrica de Wilcoxon Signed Rank

Tratamiento	N	Mediana	25%	75%	T +	T -	P
A	8	0.250	0.178	0.323	10	0	0.1250
B	8	0.470	0.375	0.675			N.S.

N. S. = No significativo

Prueba de Normalidad: No aprobada (P= 0.0308)

Los valores de  $C_{max}$  después de la segunda y tercera dosis fueron mayores al administrar PZQ con cimetidina en comparación a las obtenidas con la administración de PZQ solo (tabla 12), observándose diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos y sujetos pero no con respecto al periodo (Tabla 18 y 19).

**Tabla 18.** Análisis de varianza para  $C_{max}$  al segundo intervalo de dosificación después de la administración del PZQ solo y combinado con cimetidina.

Fuente de variación	g.l.	SS	MS	F	P	Resultado
sujeto	7	6.3576	0.9082	7.0750	0.0082	S
tratamiento	1	1.1462	1.1463	8.9295	0.0179	S
periodo	1	0.0784	0.0784	0.6113	0.0621	NS
sujeto(secuencia)	6	0.7702	0.1283			
total	15	8.3526	0.5568			

**Tabla 19.** Análisis de varianza para  $C_{max}$  al tercer intervalo de dosificación después de la administración del PZQ solo y combinado con cimetidina.

Fuente de variación	g.l.	SS	MS	F	P	Resultado
sujeto	7	10.4853	1.4979	3.8601	0.1812	N.S
tratamiento	1	4.5325	4.5325	11.6803	0.0413	S
periodo	1	2.7711	2.7711	7.1421	0.0206	N.S
sujeto(secuencia)	6	2.3283	0.3880			
total	15	20.1172	1.3411			

El marcado incremento en  $C_{max}$  después de la administración de la tercera dosis de PZQ, se observó tanto al administrar PZQ solo como al administrarlo junto con cimetidina.

Dicha influencia fue semejante en ambos tratamientos por lo que el incremento de aproximadamente el 100% en las concentraciones plasmáticas y ABC al administrar PZQ con cimetidina en comparación con la administración del PZQ solo se debe indudablemente al efecto de la cimetidina.

Con respecto al  $t_{max}$  el análisis estadístico realizado muestra que no hay diferencia significativa entre tratamientos a ningún intervalo de dosificación, tabla 20

**TABLA 20** Análisis estadístico para  $t_{max}$  después de la administración del PZQ solo y combinado con cimetidina

Parametro Farmacocinético	Tratamiento		ANOVA	T de Student
	PZQ	PZQ+CIM	$\alpha=0.05$	$\alpha= 0.05$
$T_{max}$ (1°)*	1.46 ± 0.33	1.50 ± 0.5	NS	NS
$T_{max}$ (2°)*	3.36 ± 0.22	3.485 ± 0.33	NS	NS
$T_{max}$ (3°)*	5.51 ± 0.40	5.15 ± 0.22	NS	NS

\* intervalo de dosificación

NS = No significativo

La relación entre tratamientos corrobora los resultados obtenidos con el análisis estadístico, observándose que el valor individual de  $t_{\max}$  a cada intervalo de dosificación es muy similar en ambos tratamientos.

El no encontrar diferencias significativas en el  $t_{\max}$  sugiere que la cimetidina no influye en la velocidad de absorción del PZQ pero si en el metabolismo de este.

En un estudio anterior realizado en pacientes se observó que con la administración conjunta de PZQ y dexametasona (DMZ) se disminuían los niveles plasmáticos de PZQ en aproximadamente un 50% en comparación con los obtenidas al administrar el PZQ solo.<sup>2</sup> Posteriormente, un estudio realizado “in vitro” confirmó las observaciones anteriores lo cual llevó a la conclusión de que la DMZ induce el metabolismo del PZQ.<sup>86</sup>

En el presente estudio con la administración simultánea de PZQ y cimetidina se observó el efecto contrario al de la DMZ en el metabolismo del prazicuantel, es decir un incremento en los niveles plasmáticos del PZQ al administrar conjuntamente el PZQ con la cimetidina, lo cual se debe a que la cimetidina es un potente inhibidor enzimático.<sup>122</sup>

Se ha reportado la interacción de cimetidina con varios fármacos. Se han considerado de importancia clínica las interacciones con ciclosporina, lignocaína, fenitoína, nifedipina, teofilina y warfarina, en donde probablemente sea necesaria la reducción de la dosis de éstos fármacos.<sup>123</sup> La mayoría de interacciones se deben a la unión de la cimetidina al citocromo P450 en el hígado con la subsecuente inhibición del metabolismo oxidativo microsomal y

el incremento de las concentraciones plasmáticas de los fármacos metabolizados por estas enzimas.<sup>124</sup>

## **5.5 REACCIONES ADVERSAS**

Todos los voluntarios toleraron bien ambos tratamientos, sin embargo estos fueron más evidentes con la administración conjunta de PZQ y cimetidina. Los efectos adversos que presentaron los voluntarios se muestran en la tabla 13, en la que se observa que los principales efectos fueron dolor de cabeza y somnolencia.

Todos los efectos colaterales manifestados en los voluntarios fueron de leves a moderados en ambos tratamientos (evaluados por el médico responsable). Estos efectos se presentaron en la mayoría de los casos después de la administración de la tercera dosis de prazicuantel y en algunos casos después del desayuno (entre las 4 y 5 horas después de la administración de la primera dosis). Es posible que los efectos adversos manifestados se relacionen con las altas concentraciones plasmáticas de prazicuantel, ya que el pico de concentraciones plasmáticas se presentó entre las 5 y 5.5 horas después de la primera administración de prazicuantel en ambos tratamientos. Watt y cols.<sup>85</sup>, mostraron resultados similares al efectuar un estudio farmacocinético realizado en pacientes con disfunción hepática infectados con *S japonicum*, administrando 60 mg/Kg de PZQ en tres dosis de 20 mg/Kg en intervalos de 1 hora en el cual la mayoría de los efectos adversos se presentaron en mayor grado en pacientes con disfunción hepática severa, y las concentraciones plasmáticas fueron más altas.

Masry y cols.<sup>121</sup>, compararon los efectos adversos producidos por la administración de PZQ en el tratamiento de la esquistosomiasis con diferentes regímenes de dosificación, observando que con los esquemas de 40 mg/Kg y 20 mg/Kg (2 veces al día durante tres días), los efectos colaterales tales como: dolor epigástrico, náusea, vómito, dolor de cabeza y fiebre fueron más intensos en comparación con los presentados después de la administración de 30 mg/Kg y 20 mg/Kg (tres dosis en un día).

## **5.6 VENTAJAS DE LA ADMINISTRACION CONJUNTA DE PZQ Y CIMETIDINA**

Diversos estudios realizados con PZQ, muestran que las concentraciones alcanzadas en LCR corresponden a valores que se encuentran entre un 15 y un 24% de las concentraciones obtenidas en plasma.<sup>5,26,126</sup> Así mismo, se considera que la concentración mínima efectiva del PZQ dentro del cisticercos es 10 ng/mL. Con los datos plasmáticos obtenidos en nuestro estudio se efectuó el cálculo de las concentraciones probables en LCR tomando en cuenta lo anterior. Así también, se calculó la concentración probable del fármaco dentro del fluido cisticercoso considerando que esta representa aproximadamente un 10% de la concentración en LCR,<sup>5</sup> los datos se presentan en la tabla 21.

Los datos estimados sugieren que con el régimen de dosificación de PZQ de tres dosis (25 mg/Kg) en un solo día, el tiempo durante el cual se podrían alcanzar concentraciones efectivas para la destrucción del cisticercos es de 1.0 a

6.5 h (tabla 21), lo cual explicaría la eficacia clínica previamente observada en pacientes, puesto que el cisticerco debe estar expuesto al PZQ al menos durante una hora para que se pueda llevar a cabo la destrucción del cistito.

La estimación de las concentraciones en LCR y fluido cisticercoso después de la administración conjunta de PZQ con cimetidina muestra que el lapso de tiempo durante el cual se obtendrían concentraciones efectivas estaría entre 8.0 a 9.5h (tabla 22).

**TABLA. 21** Niveles estimados de PZQ en LCR después de la administración de PZQ bajo el regimen de dosificación de 3 dosis de 25 mg/Kg a intervalos de 2 horas en un día. .

Fracción Permeable	T(h)	Concentración Plasmática (µg/mL)	Concentración en LCR (ng/mL)	Concentración en el Cisticerco (ng/mL)	Concentración Efectiva
15%	1	0.2577	38.65	3.87	
	1.5	0.2651	39.76	3.98	
	2	0.2284	34.26	3.43	
	3	0.3555	53.32	5.33	
	3.5	0.4865	72.97	7.30	
	4	0.3961	59.41	5.94	
	5	1.8193	272.89	27.29	*
	5.5	1.7745	266.17	26.61	*
	6	1.5612	234.18	23.42	*
	8	0.6113	91.69	9.17	
	10	0.4114	61.71	6.17	
	12	0.4030	60.45	6.05	
					1.0 h
24%	1	0.2577	61.85	6.19	
	1.5	0.2651	63.62	6.36	
	2	0.2284	54.82	5.48	
	3	0.3555	85.32	8.53	
	3.5	0.4865	116.76	11.68	*
	4	0.3961	103.1	10.31	*
	5	1.8193	436.6	43.66	*
	5.5	1.7745	425.8	42.58	*
	6	1.5612	374.7	37.47	*
	8	0.6113	146.7	14.67	*
	10	0.4114	101.3	10.13	*
	12	0.4030	96.72	9.67	*
					6.5 h

Con la administración conjunta de PZQ y cimetidina, el periodo de tiempo en el que se alcanzan concentraciones efectivas (considerando que el porcentaje que llega al líquido cefalorraquídeo es del 15%) es muy semejante al obtenido si se considera un paso del 24% (tabla 22), lo cual es una ventaja con respecto a la administración del PZQ solo, en donde el intervalo de tiempo en el cual se alcanzan concentraciones efectivas en LCR es de aproximadamente 1 hora, lo cual podría limitar la efectividad del tratamiento para la destrucción completa de los cisticercos en el parenquima cerebral, considerando la variabilidad interindividual en la farmacocinética del PZQ. Así mismo la cimetidina beneficiaría al paciente al disminuir los efectos gástricos provocados por el PZQ en algunos casos.

Este estudio aporta una clara evidencia de que la cimetidina en combinación con praziquantel puede ser aplicada en la terapia de la neurocisticercosis y en otras enfermedades parasitarias, e incluso en formas de NCC mezcladas, donde el efecto del tratamiento es muy variable, con buenas perspectivas en su eficacia.

Este regimen podría también ser aplicado para el tratamiento de formas de NCC en donde menos del 50% de los pacientes responden favorablemente al tratamiento con PZQ, p. ej. cisticercosis meníngea y cisticercosis ventricular, en donde la baja eficacia del tratamiento con PZQ sea debida a los niveles extremadamente bajos obtenidos en CSF y fluido intraventricular, sin embargo, ello requiere de una evaluación clínica muy cuidadosa.<sup>125,126</sup>

**TABLA 22.** Niveles estimados en LCR despues de la administracion de PZQ conjuntamente con cimetidina bajo el esquema terapeutico corto.

Fracción Permeable	T(h)	Concentración Plasmática (µg/mL)	Concentración en LCR (ng/mL)	Concentración en el Cisticerco (ng/mL)	Concentración Efectiva
15%	1	0.3479	52.19	5.22	
	1.5	0.4391	73.97	7.40	
	2	0.5010	75.15	7.51	
	3	0.8093	121.39	12.14	*
	3.5	1.0818	162.27	16.23	*
	4	0.9684	145.26	14.53	*
	5	3.7048	555.72	55.57	*
	5.5	2.8897	433.45	43.35	*
	6	2.4451	366.76	36.68	*
	8	1.2719	190.78	19.08	*
	10	0.6949	104.22	10.42	*
	12	0.4154	62.31	6.23	
					8.0 h
24%	1	0.3479	83.49	8.35	
	1.5	0.4391	118.34	11.83	*
	2	0.5010	120.24	12.02	*
	3	0.8093	194.23	19.42	*
	3.5	1.0818	259.61	25.96	*
	4	0.9684	232.41	23.24	*
	5	3.7048	889.15	88.91	*
	5.5	2.8897	693.53	69.35	*
	6	2.4451	586.82	58.68	*
	8	1.2719	305.25	30.52	*
	10	0.6949	166.77	16.68	*
	12	0.4154	99.69	9.97	
					9.5 h

Debido a que no existe una información clara con respecto a la relación entre las concentraciones en plasma y en líquido cefalorraquídeo sería importante que los estudios futuros se enfoquen a este aspecto.



## **VI. CONCLUSIONES**

---

## **CONCLUSIONES**

- \* El método por cromatografía de líquidos de alta resolución utilizado para la cuantificación de PZQ en plasma fue lineal en el rango de 0.125 a 8  $\mu\text{g/mL}$ , exacto, preciso (repetible) y específico por lo que se consideró adecuado para los objetivos del estudio.
  
- \* Con el regimen corto, los niveles en plasma se mantuvieron por arriba de 300  $\text{ng/mL}$  durante 6 h, lo cual no es posible observar con otros regimenes y representa una ventaja en la exposición de los parásitos al fármaco y sustenta las observaciones clínicas previas.
  
- \* Las ventajas que muestra el regimen corto en cuanto a costos y duración del tratamiento beneficia de manera importante a los pacientes que padecen esta enfermedad que en su mayoría son de bajos recursos económicos.
  
- \* Con la administración conjunta del PZQ con cimetidina el área bajo la curva se incrementó en aproximadamente un 100% sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en los parámetros de eliminación ( $k_e$  y  $t_{1/2}$ ), ni en el tiempo en el cual se alcanzaron las concentraciones máximas en cada intervalo de dosificación.
  
- \* Los altos niveles plasmáticos de PZQ obtenidos con la administración conjunta de cimetidina aumentan la probabilidad de alcanzar mayores niveles en LCR por un periodo prolongado de tiempo.

- \* La administración conjunta de PZQ y cimetidina beneficiaría al paciente tanto para disminuir los efectos gástricos que produce el PZQ en algunos casos así como para mejorar la eficacia del tratamiento.
- \* La administración conjunta de Cimetidina y PZQ bajo el esquema de dosificación corto es una alternativa para el tratamiento de la neurocisticercosis y otras enfermedades parasitarias tales como la esquistosomiasis que representan un problema de salud pública en México y otros países en desarrollo.



## **VII. APÉNDICE**

---

**APÉNDICE I.**  
**INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA ENTRE**  
**PRAZICUANTEL Y CIMETIDINA**

**HOJA DE CONSENTIMIENTO**

**Nombre** \_\_\_\_\_  
**Fecha de nacimiento** \_\_\_\_\_  
**Edad** \_\_\_\_\_ **sexo** \_\_\_\_\_  
**Dirección** \_\_\_\_\_  
**C.P.** \_\_\_\_\_ **Telefono** \_\_\_\_\_

La presente tiene la finalidad de certificar que estoy de acuerdo en participar sin coacción alguna en el estudio de niveles plasmáticos de prazicuantel en presencia de cimetidina.

El propósito del estudio es determinar las concentraciones plasmáticas de prazicuantel en un esquema ultracorto de tratamiento, después de administrarlo solo así como en conjunto con cimetidina (fármaco inductor enzimático).

Estoy enterado de las características del estudio así como las consecuencias del mismo y he entendido claramente los objetivos del mismo y la forma en que participaré en él. Así mismo estoy en libertad de retirar el consentimiento de participación en cualquier momento.

Todo el procedimiento necesario me ha sido explicado, así como los posibles efectos secundarios del medicamento bajo estudio.

**ATENTAMENTE**

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del voluntario

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del testigo

\_\_\_\_\_  
Responsable Médico

\_\_\_\_\_  
Lugar y fecha



## APÉNDICE II. INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA ENTRE PRAZICUANTEL Y CIMETIDINA

Determinación de concentraciones plasmáticas de PZQ después de la administración oral de 25 mg/kg 3 veces al día en intervalos de 2 horas (con 240 mL de agua) en voluntarios sanos.

Nombre: \_\_\_\_\_ Iniciales: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_  
 Fecha y hora de administración: \_\_\_\_\_ a.m. Hora real : \_\_\_\_\_  
 Voluntario No. \_\_\_\_\_

El volumen de sangre por muestrear sera de 10 mL

Muestra No.	Tiempo de toma de muestra después de la administración de PZQ	Hora	Tiempo real de toma de muestras	Concentración plasmática del fármaco (µg/mL.)	Observaciones
1	basal 0 min				
	Administración de PZQ	8:00 a.m.			
2	1 hora	9:00			
3	1.5 horas	9:30			
4	2.0 horas	10:00			
	Administración de PZQ				
5	3.0 horas	11:00			
6	3.5 horas	11:30			
7	4.0 horas	12:00			
	Administración de PZQ				
8	5.0 horas	13:00			
9	5.5 horas	13:30			
10	6.0 horas	14:00			
11	8.0 horas	16:00			
12	10.0 horas	18:00			
13	12.0 horas	20:00			

## APÉNDICE II. INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA ENTRE PRAZICUANTEL Y CIMETIDINA

Determinación de concentraciones plasmáticas de PZQ después de la administración oral de 25 mg/kg 3 veces al día en intervalos de 2 horas (con 240 mL de agua) en voluntarios sanos.

Nombre: \_\_\_\_\_ Iniciales: \_\_\_\_\_  
 Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_  
 Fecha y hora de administración: \_\_\_\_\_ a.m. Hora real : \_\_\_\_\_  
 Voluntario No. \_\_\_\_\_

El volumen de sangre por muestrear sera de 10 mL

Muestra No.	Tiempo de toma de muestra después de la administración de PZQ	Hora	Tiempo real de toma de muestras	Concentración plasmática del fármaco (µg/mL)	Observaciones
1	basal 0 min				
	Administración de cimetidina (400 mg)	7:00 a.m.			
	Administración de PZQ	8:00 a.m.			
2	1 hora	9:00			
	Administración de cimetidina (400 mg)	9:00			
3	1.5 horas	9:30			
4	2.0 horas	10:00			
	Administración de PZQ				
5	3.0 horas	11:00			
	Administración de cimetidina (400 mg)	11:00.			
6	3.5 horas	11:30			
7	4.0 horas	12:00			
	Administración de PZQ				
8	5.0 horas	13:00			
9	5.5 horas	13:30			
10	6.0 horas	14:00			
11	8.0 horas	16:00			
12	10.0 horas	18:00			
13	12.0 horas	20:00			



**APÉNDICE III.**

**INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA ENTRE PRAZICUANTEL Y  
CIMETIDINA**

**HOJA DE CONTROL**

<b>Efectos secundarios</b>	<b>Momento de aparición</b>	<b>Severidad*</b>	<b>Duración</b>	<b>Medidas adicionales</b>	<b>Firma del Médico</b>

\* 1= Leve, 2= Moderado, 3= Severo

**Observaciones:**

\_\_\_\_\_  
Firma del Médico responsable del estudio

**APÉNDICE IV.**

Parámetros farmacocinéticos individuales después de la administración de praziquantel solo y en combinación con cimetidina

Voluntario #	PRAZICUANTEL			PRAZICUANTEL MAS CIMETIDINA		
	Ke (h <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (h)	ABC <sub>0-t</sub> (µg/mL/h)	Ke (h <sup>-1</sup> )	t <sub>1/2</sub> (h)	ABC <sub>0-t</sub> (µg/mL/h)
1	0.41	1.7	5.870	0.39	1.8	15.770
2	0.25	2.7	11.930	0.28	2.4	21.690
3	0.39	1.7	7.850	0.38	1.8	15.770
4	0.41	1.7	2.720	0.30	2.3	8.340
5	0.32	2.1	8.620	0.29	2.4	8.950
6	0.38	1.8	7.490	0.36	1.9	10.370
7	0.57	1.2	7.410	0.31	2.2	16.180
8	0.39	1.8	12.340	0.29	2.4	16.580
Promedio	0.39	1.8	7.410	0.33	2.2	14.210
D.E.	0.09	0.4	2.780	0.04	0.3	4.590

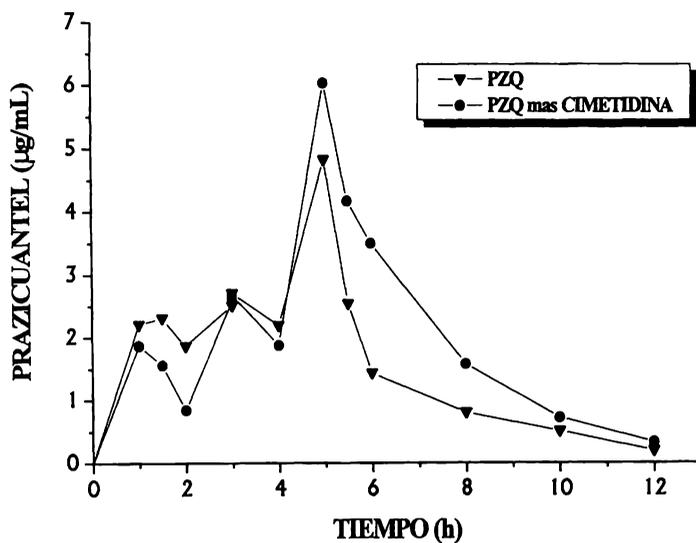


Fig. 1. Gráfica de niveles plasmáticos promedio para el voluntario 8 después de la administración de PZQ solo (▼) en combinación con cimetidina (●) bajo el esquema corto de dosificación.



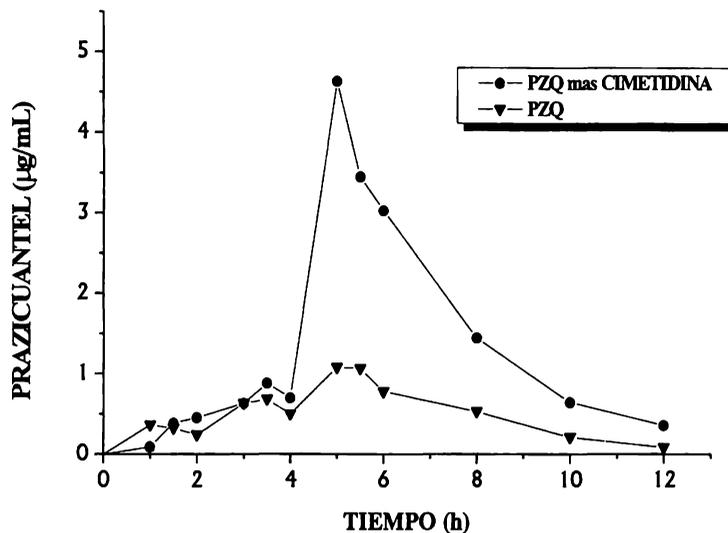


Fig. 2. Gráfica de niveles plasmáticos promedio para el voluntario 1 después de la administración de PZQ solo (▼) en combinación con cimetidina (●) bajo el esquema corto de dosificación.

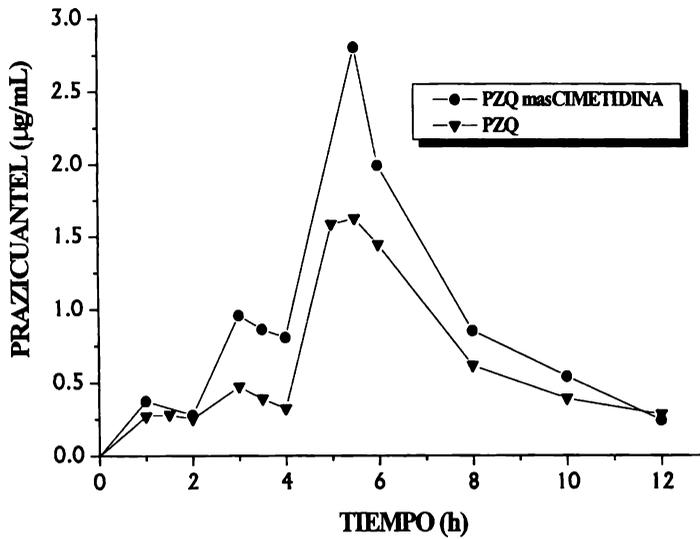


Fig. 3. Gráfica de niveles plasmáticos promedio para el voluntario 6 después de la administración de PZQ solo (▼) en combinación con cimetidina (●) bajo el esquema corto de dosificación.

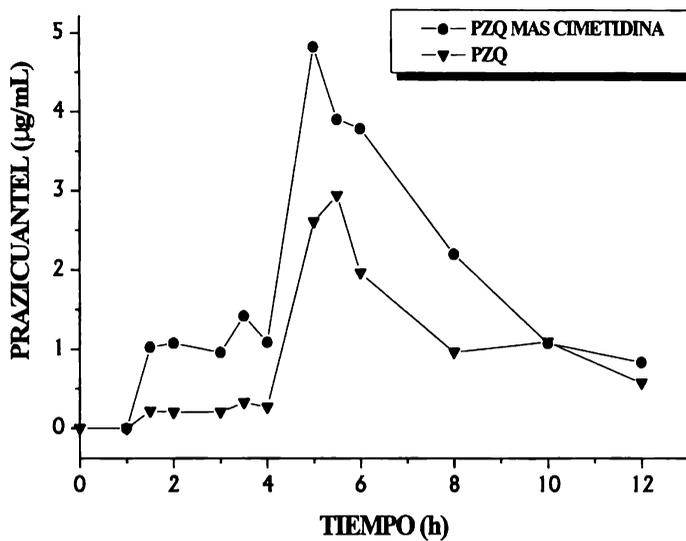


Fig .4. Gráfica de niveles plasmáticos promedio para el voluntario 2 después de la administración de PZQ solo (▼) en combinación con cimetidina (●) bajo el esquema corto de dosificación.

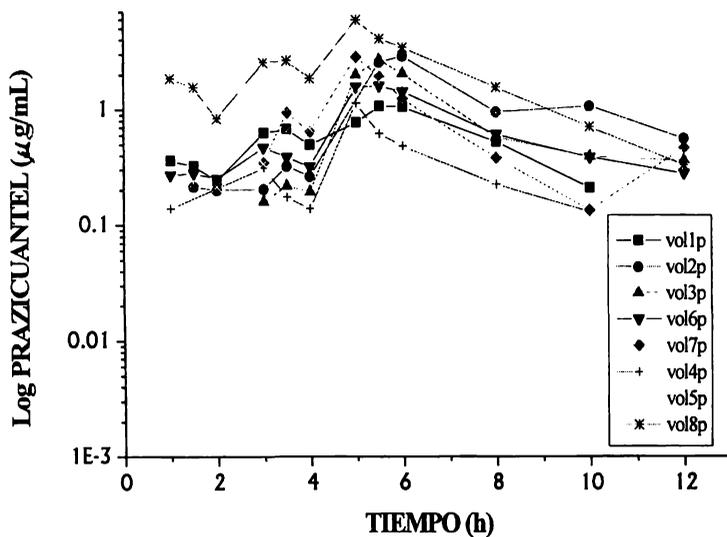


Fig .5. Gráfica logarítmica de los niveles plasmáticos individuales en 8 voluntarios después de la administración de PZQ bajo el esquema corto de dosificación.

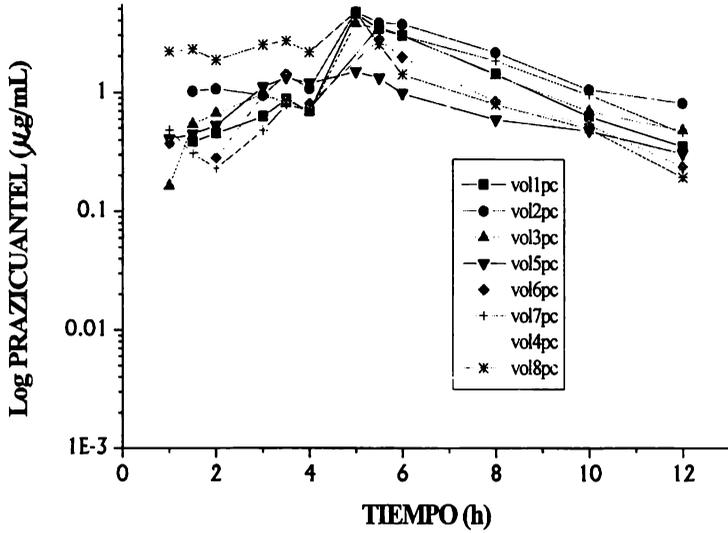


Fig .6. Gráfica logarítmica de los niveles plasmáticos individuales en 8 voluntarios después de la administración de PZQ en combinación con cimetidina bajo el esquema corto de dosificación.

## **VIII. BIBLIOGRAFÍA**

---

BIBLIOGRAFÍA

1. Sotelo, J., Del Brutto, O.H., Penagos, P., Escobedo, F., Torres, B., Rodriguez-Carbajal, j., Rubio-Donnadieu, F. Comparison of Therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *J. Neurol.* **237**: 69-72 (1990).
2. Jung, H., Hurtado, M., Medina, M.T., Sánchez, M., Sotelo, J. Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *J. Neurol.* **237**: 279-280 (1990).
3. Vazquez, M.L., Jung, H., Sotelo, J. Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology.* **37**: 1561-1562 (1987).
4. Jung, H., Vazquez, M.L., Sánchez, M., Penagos, P., Sotelo, J. Clinical pharmacokinetics of praziquantel. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* **34**: 335-340 (1991).
5. Bittencourt, P.R.M., Gracia, C.M., Gorz, A.M., Oliveira, T.V. High-dose praziquantel for neurocysticercosis: serum and CSF concentrations. *Acta. Neurol. Scand.* **82**: 28-33 (1990).
6. Corona, T., Lugo, R., Medina, R., Sotelo, J. Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. *N. Engl. J. Med.* **334**:125 (1996).
7. Dachman, W.D., Adubofur, K.O., Bikin, D.S., Johnson, C.H., Mullin, P.D., Winograd, M. Cimetidine-induced rise in praziquantel levels in a patient with neurocysticercosis being treated with anticonvulsivants. *J. Infect. Dis.* **169**: 689-691 (1994).
8. Ebeid, F.A., Metwally, A.A., Botros, S.S., Benett, J.L. Treatment of experimental schistosomiasis mansoni with praziquantel alone and combined with cimetidine. *Arneim. Forsch/Drug Res.* **44**: 1268-1270 (1994).
9. Metwally, A., Benett, S., Botros, S., Ebeid, F. Effect of cimetidine, bicarbonate and glucose on the bioavailability of different formulations of praziquantel. *Arzneim. Forsch/Drug Res.* **45**: 516-518 (1995).
10. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial McGraw-Hill Interamericana. Novena edición, Vol.II. 1996, pags. 969-970.
11. Del Brutto, O.H., Sotelo, J. Neurocysticercosis: An Update. *Rev. Infect. Dis.* **10** (6): 1075-1087 (1988)
12. Sotelo, J., Escobedo, F., Rodriguez-Carbajal, J., Torres, B., Rubio-Donnadieu, F. Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. *N. Engl. J. Med.* **310**: 1001-1007 (1984).



13. Sotelo, J. Neurocysticercosis, clinical, prognostic and therapeutic aspects. En: *Recent Advances in Tropical Neurology*. Clifford Rose, F. ed. U.K.: ELSEVIER SCI, London. Pags. 87-97 (1995).
14. Sotelo, J., Del Brutto, O. H. Diagnóstico y tratamiento de la cisticercosis cerebral. En: *Homenaje al Dr. y Prof. Manuel Velasco Suárez*. Rodríguez Carbajal. (ed). INNN. México D.F. Pags. 382-392 (1989).
15. Sotelo, J. Cysticercosis. En: *Handbook of Clinical Neurology*. Harris, A. A. ed. 8(52). Microbial Disease Capítulo 38. Elsevier Science Publishers B. V. (1988).
16. Sotelo, J., Del Brutto, O. H., Roman, C. G. Cysticercosis. En: *Current Clinical Topic In Infections Diseases*. Remington, J. S. and Swartz, M. N., eds. MA: BLACWELL SCI, Boston. Pags. 240-259 (1996).
17. Sotelo, J. *Taenia solium* and *Taenia saginata*, taeniasis and cysticercosis. *Etiol. Agents of Infect Dis.* **III/293**: 708-712 (1996).
18. Del Brutto, O.H., Sotelo, J. Etiopatogenia de la neurocisticercosis. *Rev. Ecuat. Neurol.* **2**: 22-32 (1993).
19. Sotelo, J., Guerrero, V., Rubio, F. Neurocysticercosis: A new classifications based on active and inactive forms. *Arch. Intern. Med.* **145**:442-445 (1985).
20. Webbe, G. Human cysticercosis: Parasitology, pathology, clinical manifestations and available treatment. *Pharmac. ther.* **64**: 175-200 (1994).
21. Sotelo, J. Cisticercosis y epilepsia. En: *Epilepsia, Principios y Práctica*. Otero, E., Vega, G., Romano, V. (Eds). Camelice, pags. 199-205 (1984).
22. Medina, M.T., Rosas, E., Rubio-Donnadieu, F., Sotelo, J. Neurocysticercosis as the main cause of late-onset epilepsy in Mexico. *Arch. Inter. Med.* **50**:325-327 (1990).
23. Del Brutto, O.H., Sotelo, J., Roman, G.C. Therapy for neurocysticercosis: A reappraisal. *Clin. Infect. Dis.* **17**: 730-735 (1993).
24. Sotelo, J., Torres, B., Rubio-Donnadieu, F., Escobedo, F., Rodríguez-Carbajal, J. Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: Long-term follow-up. *Neurology.* **35**(5): 752-755 (1985).
25. Sotelo, J., Escobedo, F., Penagos, P. Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis. *Arch. Neurol.* **45**: 532-534 (1988).
26. Jung, H., Hurtado, M., Sanchez, M., Medina, M. T., Sotelo, J. Plasma and CSF Levels of albendazole and praziquantel in patients with neurocysticercosis. *Clin. Neuropharm.* **13**(6): 559-564 (1990).



27. Medina, M. T., Genton, P., Montoya, M. C., Córdova, S., Dravet, C., Sotelo, J. Effect of anticysticercal treatment on the prognosis of epilepsy in neurocysticercosis: A pilot trial. *Epilepsia*. **34**(6): 1024-1027 (1993).
28. Goodman, G., Rall, T. W., Nies, A.S., Taylor, P. Goodman and Gilman .Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana, 8a. ed. (1991).
29. Groll, E. Praziquantel. *Adv. Pharmacol. Chemoter.* **20**: 219
30. Sotelo, J., Flisser, A. Neurocysticercosis. *CNS Drugs* **7**(1):17-25 (1997)
31. Vasconcelos, D., Cruz-Segura, H., Mateos-Gomez, H., Zenteno-Alanis, G. Selective indications for the use of praziquantel in the treatment of brain cysticercosis. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat.* **50**:383-388 (1987).
32. Rezende de, G., Groll, E. Praziquantel en el Mundo. *Sal. Púb. Méx.* **24**, 683-670 (1982).
33. Seubert, J. Pohlke, R., Loebich, F. Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum antihelmintic with excellent activity against Schistosomes and Cestodes. *Experientia*. **33**: 1036-1037 (1977).
34. The Index Merck. Decima edición
35. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas- PLM. Cuadragésima segunda edición.
36. Pearson, R. D., Guerrant, R. L. Praziquantel: A major advance in anthelmintic therapy. *Ann. of Inter. Med.* **99**:195-198 (1983).
37. King, C. H., Mahmoud, A. F. Drugs five years later: Praziquantel. *Ann. Inter. Med.* **110**:290-296 (1989).
38. Andrews, P., Thomas, H., Pohlke, R., Seubert, J. Praziquantel. *Med. Res. Rev.* **3**:147-200 (1983).
39. Ordorica, V. MA., Velázquez, M. M., Ordorica, V. J. Mecanica molecular del praziquantel y análogos. *Acta Med.* **28**(109-110): 33-39 (1992).
40. Tanaka, M., Ohmae, H., Utsunomiya, H., Nara, T., Irie, Y., Yasuraoka, K. A Comparision of the antischistosomal effect of levo- and dextro-praziquantel on *Schistosoma mansoni* in mice. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **41**(2):198-203 (1989).
41. Xiao, S., Catto, B. A. Comparative in vitro and in vivo activity of racemic praziquantel and isomer on *Scistosoma mansoni*. *J. Infect. Dis.* **159**(3):489-592 (1989).
42. Wu, M., Wei, C., Xu, Z., Yuan, H., Lian, W., Yang, Q., Chen, M., Jiang, Q., Wang, C., Zhang, S., Liu, Z., Wei, R., Yuan, S., Hu, L., Wu, Z. Comparision of the therapeutic



- efficacy and side effects a single dose of levo-praziquantel with mixed isomer praziquantel in 278 cases of schistosomiasis japonica. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **45**(3):345-349 (1991).
43. Westhoff, F., Blaschke, G. High-performance liquid chromatographic determination of the stereoselective biotransform of the chiral drug praziquantel. *J. Chromatogr.* **578**:265-271 (1992).
44. Xiao, S., You, J., Guo, H., Catto, B. Uptake and effect of praziquantel and the major human oxidative metabolite, 4-hidroxypraziquantel, by *Schistosoma mansoni*. *J. Parasitol.* **77**(2):241-245 (1991).
45. Harnett, W. The Anthelmintic action of praziquantel. *Parasitol. Today.* **4**(5):144-146 (1988).
46. Day, T.A., Bennett, J.L., Pax, R.A. Praziquantel: The enigmatic antiparasitic. *Parasitol. Today.* **8**(10):342-344 (1992).
47. Becker, B., Melhorn, H., Andrews, P., Edurt, J. Light and electron studies on the effect of praziquantel on *Schistosoma mansoni*, *Dicroelium dendriticum* and *Fasciola hepatica* (trematoda) in vitro. *Z. Parasintekd.* **63**:111-128 (1980).
48. Andrews, P., Thomas, H. The effect of praziquantel on *Hymeneolepsis diminuta* in vitro. *Trop. Med. Parasitol.* **30**:391-400 (1979).
49. Terada, M., Ishii, A.I., Kino, H., Fukiu, Y. Sano, M. Studies on chemoterapy of parasitic helminths (IX). Effects of praziquantel on the motility of various parasitic helminths and isolated host tissues. *Experientia.* **38**:549-552 (1882).
50. Fallon, P.G., Fookes, R.E., Wharton, G.A. Temporal differences in praziquantel-and oxamiquine-induced tegumental damage to adukt *Schistosoma mansoni*: implications for drugs-antibody synergy. *Parasitol.* **112**:47-58 (1996).
51. Schepers, H., Brasseur, E., Goormaghtigh, E., Duquenoy, P., Ruyschaert J.M. Mode of insertion of praziquantel and derivatives into lipid membranes. *Biochem. Pharmacol.* **37**(8):1615-1623 (1988).
52. Blair, K.L., Bennett, J.L., Pax, R.A. Praziquantel: Physiological evidence for its site(s) of actions in magnesium-paralisis *Schistosoma mansoni*. *Parasitol.* **104** pt1:59-66 (1992).
53. Coles, G.C. The Effect of Praziquantel on *Schistosoma mansoni*. *J. Helmintol* **53**:31-33 (1979).
54. Andrews, P., Thomas, H., Weber, H. The in vitro uptake of <sup>14</sup>C-praziquantel by cestodes, trematodes, and a nematode. *J. Parasitol.* **66**(6):920-925 (1980).



55. Brindley, P., Sher, A. The chemotherapy effect of praziquantel against *Schistosoma mansoni* is dependent on host antibody response. *J. Immunol.* **139**(1): 215-220 (1987).
56. Doenhoff, M.J. Sabah, A.A. Fletcher, C., Webbe, G., Bain, J. Evidence for an immune-dependent action of praziquantel on *Schistosoma mansoni* in mice. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **81**:947-951 (1987).
57. Saba, A.A., Fletcher, C., Webb, G., Doenhoff, M.J. *Schistosoma mansoni*: reduced efficacy of chemotherapy in infected T-cell-deprived mice. *Experiment Parasitol.* **60**:348-354 (1986a).
58. Xiao, S., Webster, L.T. Effects of praziquantel on different developmental stages of schistosoma mansoni in vitro e in vivo. *J. Infect. Dis.* **151**:1130-1137 (1985).
59. Fallon, P.G., Smith, P., Nicholls, T., Modha, J., Doenhoff, M.J. Praziquantel-induced exposure of *Schistosoma mansoni* alkaline phosphatase drug-antibody synergy with acts preferentially against female worms. *Parasite Immunol.* **16**:529-535 (1994).
60. Van Lieshout, L., De Jonge, N., Bassily, S., Mansour, M.M., Deelder, A.M. Assessment of cure in Schistosomiasis patients after chemotherapy with praziquantel by quantitation of circulating anodic antigen (CAA) in urine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **44**(3):323-328 (1991).
61. Zeichner-Ostrosky, I., Garcia- Mendoza, E., Camilo, R., Sotelo, J. Humoral and cellular immune response within the subarachnoid space of patients with neurocysticercosis. *Arch. Med. Res.* **27**(4):513-517 (1996).
62. Larralde, C., Sotelo, J., Montoya, R.M., Palencia, G., Padilla, A., Govezensky, T., Díaz, M.I., Sciutto, E. Immunodiagnosis of human cysticercosis in cerebrospinal fluid. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **114**:926-928 (1990).
63. Gevorkian, G., Manoitcharian, K., Larralde, C., Hernandez, M., Almagro, J.C., Viveros, M., Sotelo, J., Garcia, E., Sciutto, E. Immunodominant synthetic peptides of *Taenia crassiceps* in murine and human cysticercosis. *Immunol. Lett.* **49**:185-189 (1996).
64. Ramos-Kuri, M., Montoya, R.M., Padilla, A., Govezensky, T., Díaz, M.L. Sciutto, E., Sotelo, J., Larralde, C. Immunodiagnosis of neurocysticercosis. *Arch. Neurol.* **49**:633-636 (1992).
65. Fallon, P.G., McNeice, C., Probert, A.J., Doenhoff, M.J. Quantification of praziquantel-induced damage on the surface of adult *Schistosoma mansoni* worms: estimation of esterase and alkaline phosphatase activity. *Parasitol. Res.* **80**:623-625 (1994).
66. Brindley, P.J., Sher, A. Immunological involvement in the efficacy of praziquantel. *Experiment. Parasitol.* **71**:245-248 (1990).



67. Brindley, P.J., Strand, M., Norden, A.P., Sher, A. Role of host antibody in the chemotherapeutic action of praziquantel against *Schistosoma mansoni*: identification of target antigens. *Mol. Biochem. Parasitol.* **34**:99-108 (1989).
68. Xiao, Shu-Hua, *J. Cromatogr.* **275**:127 (1983)
69. Patzschke, K., Putter, J., Wegner, L.A., Horster, F.A., Diekmann, H.W. Serum concentrations and renal excretion in humans after oral administration of praziquantel—results of three determination methods. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* **3**:149-156 (1979).
70. Martindale. The Extra Pharmacopoeia. Editado por James E.F. Reynolds. The Pharmaceutical Press 1993.
71. Steiner, K., Garbe, A. The fate of praziquantel in the organism II. Distribution in rats. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* **2**:97-106 (1976).
72. Froberg, H. Propiedades farmacocinéticas, farmacológicas y toxicológicas del praziquantel. *Sal. Pub. Mex.* **24**(6): 605-622 (1982).
73. Xiaozhang, P., Et.al. Praziquantel treatment of cysticercosis cellulosae: A laboratory and clinical study. *Chin. J. Infect. Dis.* **5**(20):76-79 (1987).
74. Spina-Franca, A., Machado, L.R., Nobrega, J.P.S., Livramento, J.A., Diekmann, H.W., Groll, E., Rezende, G.L. Praziquantel in the cerebrospinal fluid in neurocysticercosis. *Arq. Neuro-psiquiat.* **43**(3):242-259 (1985).
75. Overbosch, D., Van de Nes, J.C.M., Groll, E., Diekmann, H.W., Poldermann, A.M., Mattie, H. Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **33**:287-292 (1987).
76. Who. Praziquantel. *Drug Information.* **1**:163-165 (1987)
77. Putter, J., Held, F., Quantitative studies on the occurrence of praziquantel in milk and plasma of lactating worms. *Eur. J. Drug. Metab. and Pharm.* **2**:85-95 (1976).
78. Leopold, G., Ungethum, W., Groll, E., Diekmann, H.W., Nowak, H., Wegner, D.H.G. Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against schistosomes and cestodes. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **14**:281-291 (1978).
79. Hogemann, A., Kiec-Kononowicz, K., Westhoff, F., Blaschke, G. Microsomal oxidation of praziquantel. *Arzneim-Forsch./Drug Res.* **40**(II),Nr.10:1159-1162 (1990).
80. Hag Ali. M., Fetterolf, D.D., Abramson, F.P., Cohn, H. Metabolism studies of the antischistosomal drug praziquantel using tandem mass spectrometry: qualitative



- identification of 17 hydroxylated metabolites from mouse urine. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **19**:179-185 (1990).
81. Hag Ali, M., Abramson, F.P., Fetterolf, D.D., Cohn, H. Metabolism studies of the antischistosomal drug praziquantel using tandem mass spectrometry: distribution of parent drug and ten metabolites obtained from control and schistosoma-infected mouse urine. *Biomed. Environ. Mass Spectrom.* **19**:186-191 (1990).
82. Buhning, K.U., Diekmann, H.W., Muller, H., Garbe, A., Nowak, H. Metabolism of praziquantel in man. *Europ. J. Drug. Metab. Pharmacokin.* **3**:179-190 (1978).
83. Mostafa, M.H., Swelem, S.M., Farag, H.F. Modification of cytochrome P-450, NADPH-Cytochrome c reductasa and aryl hydrocarbon hydroxylase activities by schistosomicidal drugs. *Biochem. Pharmacol.* **38**(2):252-255 (1989).
84. Ebeid, F., Farghali, H., Botros, S., Metwally, A. Praziquantel did not exhibit hepatotoxicity in a study with isolated hepatocytes. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **84**:262-264 (1990).
85. Watt, G., White, N., Padre, L., Ritter, W., Fernando, M., Ranoa, C., Laughlin, W. Praziquantel pharmacokinetics and side effects in schistosoma japonicum-infected patients with liver disease. *J. Infect. Dis.* **157**(3):530-535 (1988).
86. González-Esquivel, D.F., Sánchez-Rodríguez, M., Sotelo, J., Jung, H. In vitro metabolic interaction between praziquantel and dexamethasone. *Pharmacol. Commun.* **4**(4):301-305 (1994).
87. Bittencourt, P.R.M., Gracia, C.M., Martins, R., Fernandes, A.G., Diekmann, H.W., Jung, W. Phenytoin and carbamazepine decrease oral bioavailability of praziquantel. *Neurology* **42**:492-496 (1992).
88. Masimirembwa, C.M., Hasler, J.A. Characterisation of praziquantel metabolism by rat liver microsomes using cytochromes P450 inhibitors. *Biochem. Pharmacol.* **48**(9):1779-1783 (1994).
89. Masimirembwa, C.M., Naik, Y.S., Hasler, J.A. The effect of chloroquine on the metabolism of praziquantel in rats and in humans. *Biopharm. Drug Dis.* **15**:33-43 (1994).
90. Diekmann, H.W., Schneidereit, M., Overbosch, D. Inhibitory effects of cimetidine, ketoconazole and miconazole on the metabolism of praziquantel. *Acta Leidensia.* **57**(2):217-228 (1989).
91. Bittencourt, P.R.M., Gracia, C.M., Gorz, A.M., Mazer, S., Oliveira, T.V. High-dose praziquantel for neurocysticercosis efficacy and tolerability. *Eur. neurol.* **30**: 229-234 (1990).



92. Rosenberg, H.A., Dougherty, J.T., Mayron, D., Baldinus, J. G. Cimetidine hydrochloride compatibility I: Chemical aspects and room temperature stability in intravenous infusion fluids. *Am. J. Hosp. Pharm.* **37**:390-392 (1980).
93. Cimetidine. en *Drugs of the Future* **1**(1):13-18 (1976).
94. Cimetidine. en *Drug and Therapeutics Bulletin.* **17**(8):29-32 (1979).
95. Cimetidina. Analitical Profiles of Drug Substances. Editado por Klaus Florey. Vol. **13**.Academic Press INC.
96. Terés, J., Bordas, J.M., Rinolda, A., Bru, C., Rodes, J. Cimetidine in acite gastric mucosal bleeding. *Digestiv. Dis. Sci.* **25**(2):92-96 (1980).
97. Corinaldesi, R., Casadio, R., Stanghellini, V., Tonon, R., Borghi, E., Paparo, G.F., Barbada, L. Intravenous cimetidine and methylxantines stimulated gastric acid secretion in man. en Corinaldesi R. y cols. *II Farmaco. De. Pr.* **34**:492-494.
98. Richardson, Ch. T., Bailey, B.A., Walshi, J.H., Fordtran, J.S. The effect of an H<sub>2</sub>-receptor antagonist on food-stimulated acid secretion, serum gastrin, and gastric emptying in patients with duodenal ulcers. *J Clin. Invest.* **55**:536-542 (1975).
99. Martin, D., Miller, J.P. Cimetidine and course of peptic ulcer disease. *Inesfay.* **4916c35** (1980).
100. Jimenez-Murillo, L., Torre-Cisneros, J., Blanco-Molina, A., Lopez-Miranda, J. y cols. In vitro action of hystamine and cimetidine on amylase secretion in the rat pancreas. *Biopharm. Drug Dis.* **13**:369-374 (1992).
101. Pedersen, P.V., Miller, R. Pharmacokinetics and bioavailability of cimetidine in humans. *J. Pharm. Sci.* **69**(4):394-398 (1980).
102. Ganjian, F. Cutie, A.J., Joschberger, T. In vitro absorption studies of cimetidine. *J. Pharm. Sci.* **69**(3):352-353 (1980)
103. Langguth, P., Lee, K.M., Spahn-Langguth, H., Amidon, G.L. Variable gastric emptying and discontinuities in drug absortion profiles: dependece of rates and extent of cimetidine absortion on motility phase and pH. *Biopharm. Drug Dis.* **15**:719-746 (1994).
104. Oo, Ch.Y., Kuhn, R.J., desai, N., Mc Namara, P.J. Active transport of cimetidine into human milk. *Clin. Pharmacol. Ther.* **58**(5):548-554 (1995).



105. Sogmoyi, A., Gugler, R. Clinical pharmacokinetics of cimetidine with observations on the plasma concentration-response curve. *Meth. and Find. Exptl. Clin. Pharmacol.* **3**(1):83S-83S (1981)
106. Mitchell, S.C. Cimetidina. *Xenobiotica.* **12**(5) (1982)
107. Iafrate, R.P., Russell, W.L. Nonindicated use of cimetidine. *Am. J. Hosp. Pharm.* **37**:1462-1465 (1980).
108. Sawyer, D., Conner, C.S. Scalley, R. Cimetidine: adverse reactions and acute toxicity. *Am. J. Hosp. Pharm.* **38**:188-197 (1981).
109. Blain, P.G. Adverse drug reaction bulletin. en Davies, D. M., 300-303 (1980).
110. Sogmoyi, A. Cimetidine pharmacokinetics and dosage requirements in children. *Eur. J. Pediatr.* **144**:72-76 (1985)
111. Lloyd, C.W. The pharmacokinetics of cimetidine and metabolites in a neonate. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* **19**:203-205 (1985).
112. Chhatrwalla, Y., Colon, A.R., Scanlon, J.W. The use of cimetidine in the Newborn. *Pediatrics* **65**(2):301-302 (1980).
113. Cadwallader, D.E. Biopharmaceutics and Drug Interactions. Tercera edición, Raven Press, New York. Pags. 123-133 (1983).
114. Rowland, M., Tozer, T.N. Clinical Pharmacokinetics: concepts and applications. Lea & Febiger, Philadelphia. Capítulos 11 y 17 (1980).
115. Murray, M., Reidy, F.G. Selectivity in the inhibition of mammalian cytochromes P-450 by chemical agents. *Pharm. Rev.* **42**(2):85-101 (1990).
116. Testa, B., Jenner, P. Drug Metabolism: chemical and biochemical aspects. En Drug and the Pharmaceutical Sciences. James Swarbrick (ed). Marcel Dekker INC, New York. Pags. 329-360 (1976).
117. Adesnik, M., Bar-Nun, S., Maschio, F., Zunich, M., Lippman, A., Bard, E. Mechanism of induction of cytochromes P-450 by phenobarbital. *J. Biol. Chem.* **256**: 10340-10345 (1981).
118. González-Esquivel, Dinora F., Morano, O. C., Rodríguez, S M., Sotelo, M. J., Jung, C. H. Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for praziquantel in plasma, urine and liver homogenates. *J. Chromatogr.* **613**: 174-178 (1993).



119. Homeida, M., Copeland, L.S., Ali, M.M., Harron, D.W. Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in sudanese men. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* **88**(5): 551-559 (1994).
120. Mandour, M.M., Turabi, H., Homeida, M., Sadig, T., Ali, H.M., Bennett, J.L., Leahey, W.J., Harron D.W. Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **84**: 389-393 (1990).
121. Masry, N.A., Bassily, S., Farid, Z. A comparison of the efficacy and side effects of various regimens of praziquantel for the treatment of schistosomiasis. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* **82**: 719-720 (1988).
122. Sorkin, E.M., Darvey, D.L. Review of cimetidine drug interactions. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* **17**:110-120 (1983).
123. Faux, S.P., Combes, R.D. Interaction of cimetidine with oxidized and pre-reduced microsomal cytochromes P-450. *Drug. Metab. Dispos.* **22**(1); 180-182 (1994).
124. Ioannoni, B., Mason, S.R., Reilly, P.E., Winzor, J.D. Evidence for induction of hepatic microsomal cytochrome P-450 by cimetidine: binding and kinetic studies. *Arch. Biochem. Biophys.* **247**(2): 372-383 (1986).
125. Sotelo, J. Cysticercosis. En Current therapy in neurologic disease-2. Editor Richard T. Johnson. B.C. Decker INC, Philadelphia. Pags. 114-117 (1987).
126. Overbosch, D. Neurocysticercosis: an introduction with special emphasis on new developments in pharmacotherapy. *Schweiz. Med. Wschr.* **122**(23): 893-898 (1992).

