

00563

3

24



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

INTERACCION FARMACOCINETICA DEL  
PRAZICUANTEL CON DEXAMETAZONA

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE  
MAESTRIA EN FARMACIA  
(BIOFARMACIA)

QUE PRESENTA Q. F. B.

MARIA LUISA MARGARITA VAZQUEZ RAMIREZ



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1987



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

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

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

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

## I N D I C E

Lista de Tablas

Lista de figuras

RESUMEN

ABSTRACT

CAPITULO I

Introducción y Objetivos 1

CAPITULO II

Generalidades

2. Aspectos generales sobre la neurocisticercosis	3
2.1. Descripción	5
2.2. Propiedades fisicoquímicas	7
2.3. Propiedades farmacológicas	8
2.3.1. Mecanismo de acción	17
2.4. Aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos	19
2.4.1. Absorción	19
2.4.2. Distribución	20
2.4.3. Metabolismo	23
2.4.4. Eliminación	26
2.5. Toxicidad y reacciones adversas	27

2.6. Formas de administración	31
2.7. Métodos de valoración en fluidos biológicos	33
2.8. Fármacos asociados a la administración de Prazicuantel	37
2.9. Dexametazona	40
2.9.1. Descripción	40
2.9.2. Propiedades fisicoquímicas	41
2.9.3. Propiedades farmacológicas	41
2.9.4. Mecanismo de acción	44
2.9.5. Propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas	45
2.9.6. Efectos secundarios	46

### CAPITULO III

#### Parte Experimental

3. Determinación del Prazicuantel en plasma	47
3.1. Material y equipo	47
3.2. Reactivos	47
3.3. Soluciones	48
3.4. Preparación de soluciones	48
3.5. Método analítico	49
3.6. Validación del método analítico	52
3.7. Estudio farmacocinético	54

3.7.1. Protocolo	54
3.7.1.1. Estudio 1: Farmacocinética del - Prazicuantel	56
3.7.1.2. Estudio 2: Interacción Dexameta- nona-Prazicuantel	58
3.8. Análisis de datos	60

#### CAPITULO IV

##### Resultados

4.1. Validación del método analítico	62
4.2. Estudio farmacocinético	71
4.2.1. Estudio 1: Administración del Prazi-- cuantel.	71
4.2.2. Estudio 2: Administración de Prazi--- cuantel y Dexametazona.	80
4.3. Análisis de momentos estadísticos	92
4.4. Cálculo del volumen de distribución	92

#### CAPITULO V

##### Análisis de resultados

5.1. Validación del método analítico	99
5.2. Estudio farmacocinético	102
5.2.1. Selección del modelo farmacocinético	102

5.2.2. Parámetros de Introducción	103
5.2.3. Parámetros de Distribución	105
5.2.4. Parámetros de Eliminación	109
5.2.5. Tiempo medio de residencia	113

## CAPITULO VI

Conclusiones	118
--------------	-----

BIBLIOGRAFIA	120
--------------	-----

## LISTA DE TABLAS

Tabla		Página
II.1.	Eficacia del Prazicuantel contra formas adultas de céstodos parásitos de diversas especies.	10
II.2.	Actividad del Prazicuantel contra larvas de céstodos en varias especies animales.	12
II.3.	Diferentes regímenes de dosificación utilizados para el tratamiento de cisticercosis en algunos países.	15
II.4.	Distribución de $^{14}\text{C}$ -Prazicuantel en tejidos y órganos de rata.	22
II.5.	Comparación de la toxicidad de Prazicuantel entre especies , diferentes vías de administración.	28
II.6.	Frecuencia de los efectos adversos en la administración de Prazicuantel.	32
III.1.	Características físicas de los pacientes participantes del estudio.	55
IV.1..	Linealidad del método analítico para la determinación del Prazicuantel en plasma.	63

Tabla	página
IV.2. Repetibilidad del método analítico.	65
IV.3. Valores promedio del porcentaje de extracción de tres curvas de calibración de prazicuantel en plasma realizadas en diferentes días.	66
IV.4. Exactitud del método analítico para la determinación de Prazicuantel en plasma.	68
IV.5. Niveles plasmáticos de Prazicuantel después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg	72
IV.5.1. Niveles plasmáticos (ajustados) de Prazicuantel después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg.	73
IV.6. Criterios para la selección del modelo farmacocinético, comparando modelo de uno y dos compartimentos para el Estudio 1.	75
IV.7. Parámetros farmacocinéticos del prazicuantel calculados después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg, Estudio 1.	76
IV.8. Niveles plasmáticos de Prazicuantel en el estado estacionario durante la administración de 50 mg/kg.	78

Tabla	Página
IV.9. Niveles plasmáticos de Prazicuantel después - de la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona, Estudio 2.	81
IV.9.1. Niveles plasmáticos (ajustados) de Prazicuan- tel después de la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona, Estudio 2.	82
IV.10. Criterios para la selección del modelo farma- cocinético comparando modelo de uno y dos com partimentos, Estudio 2.	84
IV.11. Parámetros farmacocinéticos de prazicuantel - calculados después de la administración conjun ta de Prazicuantel y Dexametazona, Estudio 2.	85
IV.12. Niveles plasmáticos de Prazicuantel en el es- tado estacionario durante la administración - conjunta de Prazicuantel y Dexametazona, Estu dio 2.	87
IV.13. Niveles plasmáticos promedio de Prazicuantel después de una dosis única (Estudio 1) y des pués de la administración conjunta de Prazi- cuan tel (dosis única) y Dexametazona (dosis	

Tabla	Página
	89
IV.14.	91
IV.15.	94
IV.16.	96
IV.17.	97
y.1.	100
V.2.	104
V.3.	107
V.4.	

## Tabla

## Página

	las diferencias en las concentraciones <u>plasmá</u> <u>ticas</u> de prazicuantel del Estudio 1 y el Estu dio 2.	108
V.5.	Prueba de U de Mann Whitney, para contrastar las diferencias en los <u>parámetros</u> de elimina- ción.	110
V.6.	Prueba de U de Mann Whitney, para contrastar las diferencias de concentración <u>plasmática</u> <u>mínima</u> en el estado estacionario, del Estudio 1 y el Estudio 2.	114
V.7.	Prueba de U de Mann Whitney, para contrastar las diferencias en los <u>tiempos</u> medios de resi dencia, del Estudio 1 y el Estudio 2.	116

## LISTA DE FIGURAS

Figura		Página
3.1.	Esquema del método analítico utilizado para la cuantificación del Prazicuantel en plasma.	51
4.1.	Linearidad del método analítico para cuantificar Prazicuantel en plasma.	64
4.2.	Cromatograma de una muestra plasmática con Prazicuantel analizada por cromatografía de líquidos de alta resolución.	69
4.3.	Cromatograma de una muestra plasmática sin prazicuantel analizada por cromatografía de líquidos de alta resolución.	70
4.4.	Niveles plasmáticos de Prazicuantel después de una dosis de 50 mg/kg a pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis.	74
4.5.	Concentraciones plasmáticas de prazicuantel en el estado estacionario después de la administración de 50 mg/kg/día, durante 3 días.	

Figura

Página

- 4.6. Niveles plasmáticos de prazicuantel después de la administración conjunta de 50 mg/kg de Prazicuantel y Dexametazona en dosis de 8 mg/8 horas. 83
- 4.7. Concentraciones plasmáticas de Prazicuantel en el estado estacionario después de la administración conjunta de 50 mg/kg/día de Prazicuantel y Dexametazona en dosis de 8 mg/8 horas, durante 3 días. 88
- 4.8. Gráficas promedio de concentración plasmática de Prazicuantel. 90
- 4.9. Gráficas promedio de concentración plasmática de Prazicuantel en el estado estacionario. 93

## RESUMEN

El Prazicuantel es un fármaco que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la neurocisticercosis.

En la literatura existe poca información acerca del modelo farmacocinético al cual se ajusta el Prazicuantel.

En la terapia de la neurocisticercosis el Prazicuantel se administra en conjunto con otros fármacos, principalmente esteroides. La utilidad al administrar en conjunto estos fármacos ha sido cuestionada por algunos investigadores, ya que se ha observado que los esteroides aportan pocos beneficios al paciente.

En base a esto se plantea determinar la farmacocinética del prazicuantel en pacientes mexicanos y establecer, en base a una administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona si existe alguna interacción farmacocinética.

El estudio se dividió en dos partes: Estudio 1, administración de Prazicuantel, y Estudio 2, administración de Prazicuantel y Dexametazona.

Se eligieron ocho pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis, los cuales participaron tanto en el Estudio 1, como en el Estudio 2.

Se encontró que el Prazicuantel se ajusta a un modelo abierto de un compartimento con administración de primer orden.

El Prazicuantel se absorbe y elimina rápidamente con una  $k_a$  - promedio de  $1.15 \text{ h}^{-1}$  y una  $k_d$  de  $0.308 \text{ h}^{-1}$ .

Los parámetros farmacocinéticos que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el Estudio 1 y el Estudio 2 fueron la  $C_{p_{\max}}$  y el área bajo la curva de tiempo - cero a infinito.

Esta disminución de los niveles plasmáticos del Prazicuantel al administrar en conjunto Prazicuantel y Dexametazona puede tener graves consecuencias de ineficacia terapéutica.

## ABSTRACT

Praziquantel is a drug that has demonstrated effectiveness in the neurocysticercosis treatment.

In the scientific literature exists few information about pharmacokinetic model which Praziquantel fits.

In neurocysticercosis treatment, Praziquantel is given jointly with other drugs, principally steroids. The profit to administer these drugs has been questioned by several researchers, since it has been found that steroids contribute with no many profits to the patient.

According to this, it is laid out to determine the pharmacokinetics of Praziquantel in mexican patients and to establish with administration of Praziquantel and Dexamethasone together, if any pharmacokinetic interaction exists.

The study is divided in two parts: Study 1, administration of Praziquantel, and Study 2, administration of Praziquantel and Dexamethasone.

Eight patients with neurocysticercosis diagnostic were selected, who participate in both studies.

It was found out that Praziquantel fits to a one compartment open model with first order absorption.

Praziquantel is absorbed and eliminated rapidly with an

average  $k_a$  of  $1.15 \text{ h}^{-1}$  and a  $k_d$  of  $0.308 \text{ h}^{-1}$ .

The pharmacokinetic parameters which present significant differences between Study 1 and Study 2 were  $C_{p_{\max}}$  and the area under curve.

The decrease in the Praziquantel plasmatic levels when Dexamethasone is administered together could have serious consequences of therapeutic inefficacy.

## INTRODUCCION

Durante los últimos años, se ha demostrado que el Prazicuantel posee actividad antihelmíntica, siendo eficaz contra esquistosomas y céstodos adultos, jóvenes y larvas. Tiene un alto índice de seguridad y es bien tolerado en animales (2,32,57,82) y en hombre (21,22,33,37,40,70).

Dentro del grupo de antihelmínticos estudiados con posible utilidad en la neurocisticercosis, el Prazicuantel es tal vez el único que ha probado ser eficaz clínicamente sin los graves efectos tóxicos de otros fármacos (47,63).

En la literatura no se encuentra información concerniente a la farmacocinética del Prazicuantel en población mexicana, ni tampoco información referente al modelo farmacocinético al que se ajusta la disposición del Prazicuantel.

Por otra parte, en la terapia de la neurocisticercosis generalmente el Prazicuantel se administra en conjunto con otros fármacos, siendo los esteroides los más utilizados. En la literatura médica existen algunas controversias en relación a la administración conjunta de estos fármacos. Algunos investigadores sugieren que es necesario administrar los esteroides antes y durante la terapia con Prazicuantel y

otros sugieren que es mejor no administrarlos en conjunto ya que se han encontrado casos de ineficacia terapéutica.

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

a) Determinación de los parámetros farmacocinéticos del Prazicuantel en pacientes mexicanos con neurocisticercosis.

b) Determinación de los parámetros farmacocinéticos del Prazicuantel en pacientes mexicanos con neurocisticercosis, con administración conjunta de Dexametazona.

c) Comparación de los parámetros obtenidos en los incisos a) y b) para la determinación de una posible interacción farmacocinética.

## **GENERALIDADES**

## 2. ASPECTOS GENERALES SOBRE LA NEUROCISTICERCOSIS.

La cisticercosis humana es una consecuencia natural de la ingestión de huevos de Taenia solium que tiene una distribución prácticamente cosmopolita, América Latina, Africa, Lejano Oriente y Europa Occidental, son las regiones en donde la infección se presenta con mayor frecuencia (35). Es adquirida por el hombre y el cerdo al ingerir alimentos, - verduras y agua contaminada con las formas embrionarias denominadas huevecillos. Las larvas en el organismo se desarrollan en tejidos blandos como músculo, hígado, riñón, corazón, pulmón, ojos, piel y cerebro. La cisticercosis cerebral es la forma más peligrosa, y presenta síntomas como vómito, mareos, cefaleas, parálisis, epilepsia, demencia e incluso la muerte.

El desarrollo de mejores métodos de diagnóstico; pruebas inmunológicas y la tomografía axial computarizada, han permitido diagnosticar la enfermedad humana con mayor frecuencia y precisión.

Estudios seroepidemiológicos realizados con 19 000 sueros recolectados por el Instituto Mexicano del Seguro So---

cial demostraron que el 2% de la población tiene anticuerpos contra la forma larvaria del parásito, sin embargo, en algunas áreas geográficas como el Bajío, la positividad de la prueba llegó hasta un 6% (47,74,85). Estadísticas del Hospital General del Centro Médico Nacional, demostraron la presencia de neurocisticercosis en 3% de las autopsias practicadas en dicho Hospital; en 28.35% de los pacientes que requirieron de operaciones de cráneo y en 20.45% de los casos que requirieron de tomografía axial computarizada debido a posibles lesiones intracraneales (85).

Por su frecuencia y gravedad, la neurocisticercosis constituye un serio problema de salud pública y de enorme daño económico, ya que es un padecimiento invalidante que da origen a graves secuelas neurológicas que incapacitan al enfermo para el trabajo.

El tratamiento quirúrgico de esta enfermedad estriba en extirpar el mayor número posible de cisticercos, sin embargo, cuando los quistes están alojados en cerebro la operación es muy peligrosa y de graves consecuencias psicomotoras, ya que pocos enfermos se curan y los que mejoran quedan con graves

incapacidades físicas (47).

A partir de 1965, el Doctor Manuel Chavarría, investigador del Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, y el Doctor Clemente Robles, Neurocirujano y Profesor emérito de la Facultad de Medicina probaron varios fármacos en cerdos infestados con cisticercosis.

Entre los fármacos que estudiaron se encontraba el Meben<sup>u</sup>dazol, pero ninguno de ellos presentó la actividad esperada a nivel cerebro a excepción del Prazicuantel, un derivado acetilado de la familia de las pirazino isoquinolinas, que demostró, en base a estudios en animales ; posteriormente en humanos, ser la primera cura exitosa para la neurocisticercosis (74).

## 2.1. DESCRIPCION

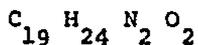
Nombre químico

2-(cilohehexancarbonil)-4-ona-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino [2,1-a] -isoquinolina.

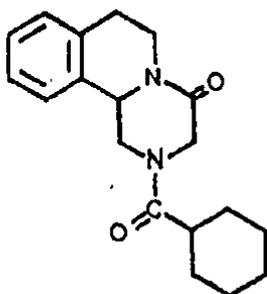
**Sinónimos**

Prazicuantel, Droncit, Piquitón, Embay 8440, Biltricide, Cesol y Cisticide (49).

**Fórmula condensada**



**Fórmula desarrollada**



**Composición porcentual**

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

**Peso Molecular**

312.41

## 2.2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

### Apariencia física

Sólido cristalino, de color blanco a amarillento, olor débil característico, posee sabor amargo y es inestable a la luz (72).

### Solubilidad

Es escasamente soluble en agua 0.043g en 100 ml a 25°C y un pH de 7.4 (61), 9.7 g en 100 ml de etanol a 25°C y 56.7 g en 100 ml de cloroformo a la misma temperatura (72).

### Punto de fusión

136 - 139 °C (72).

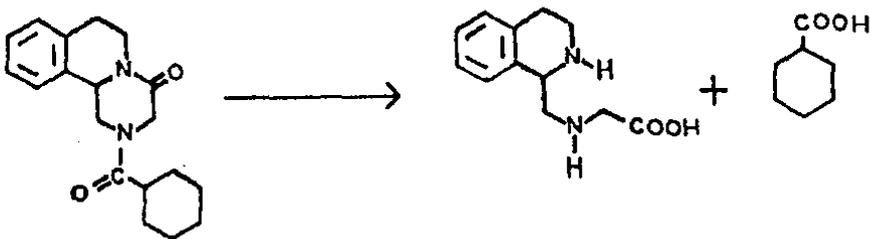
### Coefficiente de partición

Para una mezcla de solución amortiguadora de fosfatos (pH 7) y ciclohexano es de 14:86, y para la misma solución amortiguadora con n-hexano es de 38:62. Utilizando ácidos fuertes como el ácido sulfúrico 5-10 N y ácido clorhídrico 8N el prazicuantel puede ser extraído cuantitativamente de ciclohexano (61).

### Estabilidad en solución

En soluciones neutras o débilmente ácidas o alcalinas, la concentración de prazicuantel disminuye en cantidad menor del 2%, durante 16 horas a temperatura ambiente.

El Prazicuantel puede sufrir hidrólisis en un medio fuertemente alcalino formando:



En plasma, a temperatura ambiente, el prazicuantel disminuye en un 5% después de 16 horas. Cuando una solución en plasma u orina se almacena a  $-60^{\circ}\text{C}$ , durante cuatro semanas no se observa disminución de concentración del fármaco (61).

### 2.3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

El prazicuantel es un antihelmíntico que ha demostrado

presentar actividad contra tremátodos y céstodos tanto in vitro como in vivo.

Las dosis utilizadas para estudios in vivo varían desde 1.5 hasta 500 mg/kg. Se ha encontrado de estudios in vitro, que las dosis efectivas son mas bajas de 0.01 a 0.600 mg/kg (2,15,54).

En roedores infectados con Hymenolepis nana el Prazicuantel fué eficaz a dosis de 6.8-19.8 mg/kg y contra H. diminuta a dosis de 2.7-3.9 mg/kg (54).

Estudios en hamsters, han demostrado que el Prazicuantel posee actividad contra Diphylobothrium latum. En este estudio se probaron dosis de 2.5 a 100 mg/kg encontrando un 100 % de eficacia con la dosis de 50 mg/kg (15).

El Prazicuantel a dosis de 5 mg/kg es totalmente efectivo en perros infectados con Equinococcus granulosus (4) y E. multicularis (29).

En la tabla II.1., se muestra el amplio espectro de actividad de Prazicuantel contra diferentes especies de céstodos

Tabla II.1. Eficacia del prazicuantel en una sola administración oral contra formas adultas de céstodos parásitos de diversas especies.

Parásito	Huésped	Dosis en mg/kg	
		(% de reducción de parásitos)	
		oral	subcutánea
Hymenolepis microstoma	ratón	5.0 (100)	10.0 (100)
		2.5 (93)	5.0 (95)
Hymenolepis nana	rata	2.5 (100)	5.0 (100)
		1.0 (66)	2.5 (93)
Taenia taeniaeformis	gato	0.5 (100)	
Taenia pisiformis	perro	0.5 (100)	0.5 (100)
		0.25 (92)	
Dipylidium caninum	perro	2.5 (100)	1.0 (100)
		1.0 (92)	
Mesocestoides corti	perro	5.0 (100)	
		2.5 (99)	
Echinococcus multilocularis	perro	1.0 (100)	1.0 (100)
			0.5 (88)
Moniezia sp.	oveja	2.5 (100)	

en ratón, rata, gato, perro y oveja, la eficacia del Prazicuantel es independiente tanto de la edad del parásito como del sitio y modo de adherirse (82).

Estudios realizados con larvas de céstodos de 24 y 48 horas de edad demostraron que el Prazicuantel no es efectivo ya que a esta edad la larva no presenta ninguna diferenciación orgánica, sin embargo, a medida que el desarrollo de la larva avanza esta se hace más susceptible al Prazicuantel (82). La administración de una dosis de 50 mg/kg, durante cuatro días es completamente efectiva contra larvas de 18 semanas de edad.

En la tabla II.2., se presenta la actividad del Prazicuantel contra larvas de céstodos en varias especies animales.

En el humano el Prazicuantel ha demostrado presentar actividad contra las tres especies principales de esquistosomas parásitas del hombre: Schistosoma mansoni, S. japonicum y S. haematobium.

Las dosis administradas para el tratamiento de esquistosomiasis en el hombre han sido de 20, 40 y 60 mg/kg/día, ob--

Tabla II.2. Actividad del Prazicuantel contra larvas de cés-  
todos en varias especies animales.

Parásito	Huésped	Aplicación (No. de dosis)	Dosis mínima efectiva mg/kg <u>(% de reducción de parásitos)</u>
Hymenolepis nana	ratón	oral (1)	25 (100)
Cysticercus fasciolaris	ratón	oral (5)	50 (100)
		oral (1)	25 (63)
		oral (1)	250(100)
		subcutánea (5)	100(100)
		subcutánea (1)	25 (100)
			10 (40)
			250(100)
			50 (25)
Cysticercus pisiformis	conejo	subcutánea (5)	25 (100)
Cysticercus tenuicollis	oveja	oral (5)	50 (100)
		oral (1)	10 (32)
			50 (100)
Cysticercus bovis	bovino	oral (4)	50-10 (100)
		oral (1)	50 (100)

servándose que un mayor número de pacientes se recuperan cuando la dosis es de 60 mg/kg (22,39,40,70). La administración del Prazicuantel en dosis divididas demostró ser más efectiva que una única dosis alta (70).

En el hombre y el cerdo la cisticercosis es causada por la infestación con la larva de Taenia solium (cisticercus cellulosa).

El Prazicuantel ha sido utilizado en el tratamiento de la cisticercosis porcina a dosis de 50 mg/kg/día durante quince días observándose un 100% de efectividad (17).

Varios autores reportan el uso del Prazicuantel en diferentes tipos de cisticercosis humana, como son la muscular, la subcutánea y la del ojo, sin embargo, no se había utilizado para el tratamiento de la cisticercosis cerebral por temor a que la muerte del cisticerco alojado en el cerebro, pudiese liberar productos de desintegración que desencadenaran reacciones alérgicas capaces de dañar o matar al paciente.

El primer caso de neurocisticercosis curado con Prazicuantel corresponde al Doctor Clemente Robles (63), quien lo

administró a un niño de 6 años obteniendo excelentes resultados.

En la tabla II.3., se resumen los tratamientos que han utilizado algunos investigadores en la cisticercosis humana.

Sotelo y col. (75,76), estudiaron la actividad terapéutica contra dos tipos de neurocisticercosis, la cisticercosis meníngea y la parenquimatosa, mostrando una efectividad del 47 y 91%, respectivamente. Estos autores encontraron que se reducen tanto el número como el tamaño de los quistes (6, 75,76).

Por otra parte, se ha informado que el Prazicuantel no es efectivo contra la cisticercosis ocular cuando el parásito se localiza en humor vítreo, ya que esta zona carece de vasos sanguíneos (10). Algo semejante ocurre con las formas cerebrales intraventriculares en las que el cisticerco se encuentra en el líquido cefalorraquídeo, donde las concentraciones alcanzadas por el fármaco son muy bajas (65).

Hoy en día, el uso del Prazicuantel permite por primera vez la posibilidad de tratar farmacológicamente la neurocisticercosis.

Tabla II.3. Diferentes regímenes de dosificación utilizados para el tratamiento de cisticercosis en algunos países donde existe esta enfermedad.

Investigadores	Dosis diaria mg/kg	Días de tratamiento	tipo de cisticercosis	País	Ref.
Rim y col. (1980)	75 (25x3)	3-4+4	sc y c	Corea	35
Brink y col (1980)	25 (8.3x3)	6	c	Chile	35
Robles C. (1981)	50 (25x2)	15	c	México	64
Spina-Franca (1981)	20 (6.6x3)	6+6	c	Brazil	35
Spina-Franca (1981)	30 (10x3)	6+6	c	Brazil	35
Spina-Franca (1981)	50 (16.6x3)	6+6	c	Brazil	35
Botero y Castaño (1981)	30 (10x3)	6+6	sc, c y o	Colombia	10
Gómez y col. (1981)	10 (3.3x3)	6+6	sc y c	Colombia	35
Galindo y Sedano (1982)	50 (25x2)	15	sc	México	33
Sotelo y col. (1984)	50 (16.6x3)	15	c	México	76
Sotelo y col. (1985)	50 (16.6x3)	15	c	México	75

c = cisticercosis cerebral

sc= cisticercosis subcutánea

o = cisticercosis ocular

cercosis humana con altas probabilidades de éxito, sin tener necesariamente que recurrir a la cirugía, incluso en aquellos pacientes a los que las medidas médico-quirúrgicas tienen muy poco o nada que ofrecer, en ocasiones contribuyendo decisivamente a salvar una vida (35).

Estudios in vitro demuestran que el Prazicuantel tiene actividad espástica y/o paralizante contra céstodos, tremátodos y nemátodos en tejido aislado del huésped (80). Andrews señala que una concentración plasmática de 0.3 mcg/ml causa - contracción instantánea de Squistosoma mansoni en ratones (3).

El Prazicuantel no actúa a nivel de síntesis de proteínas y la enzima monoamino oxidasa de S. mansoni, sin embargo, a - concentraciones de 350 mcg/ml inhibe la colinesterasa, bloqueando el 50% de su actividad (42,48).

Estudios con S. mansoni e Hymenolepis nana demuestran que el Prazicuantel no es metabolizado por el parásito (2).

En experimentos realizados con H. diminuta se observa una marcada disminución de la captación de glucosa y un aumento de la excreción de lactato a partir de carbohidratos, muy proba-

blemente glicógeno. Como efecto adicional, el tegumento de los céstodos se vuelve permeable a la glucosa. La pérdida de glucosa hacia el medio es un efecto específico del prazicuantel (82).

Aún cuando in vitro, el efecto del Prazicuantel es reversible, in vivo esto no sucede ya que en presencia del fármaco el tegumento es atacado por las enzimas proteolíticas - (82).

Por otra parte, se ha observado que este fármaco no posee efecto ovicida sobre huevos localizados dentro y fuera de los proglótidos de Equinococcus granulosus (79).

### 2.3.1. MECANISMO DE ACCION

In vitro, las larvas y céstodos en contacto con Prazicuantel se tornan rígidos e inmóviles y como efecto adicional las larvas evaginan y los céstodos se contraen (30).

Se ha reportado que el Prazicuantel aumenta la permeabilidad de la membrana celular de Squistosoma mansoni hacia el calcio, este efecto no es específico, ya que induce también un incremento de sodio y potasio. La rápida acumulación de

calcio en el parásito se acompaña de una contracción tónica de la musculatura contráctil la cual es dependiente del calcio (30).

Existen varias hipótesis para explicar el mecanismo de acción del Prazicuantel.

Pintip (58), propone que el Prazicuantel interactúa con los componentes lipídicos de la membrana tegumental asociados con los canales de calcio y así altera el transporte del ión; el fármaco también puede afectar enzimas como la  $Ca^{+2}$ -ATPasa.

Coles y col. (19), sugieren que el Prazicuantel puede abrir canales en la membrana permitiendo el flujo rápido de iones, lo que produce acumulación de calcio y magnesio en el parásito.

Investigaciones realizadas por Chubb y Bennett (18), proponen que el efecto inotrópico del Prazicuantel resulta en un cambio en el flujo del calcio, el cual es mediado por mecanismos que no son la estimulación adrenérgica ni la inhibición de la  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  ATPasa, ni la traslocación de catión

ionóforo.

Kohler (43), observo en céstodos adultos que el Praziquantel se difunde a la mitocondria y en ella inhibe la actividad de NADH oxidasa, lo que a su vez provoca que no se forme ATP. Este fármaco al alterar la permeabilidad de la membrana ocasiona la pérdida de material orgánico principalmente carbohidratos (lactatos) (81). La combinación de los dos factores anteriores provoca la muerte del parásito.

2.4. ASPECTOS FARMACODINAMICOS Y FARMACOCINETICOS

2.4.1. ABSORCION

Después de una administración oral, el Praziquantel se absorbe rápidamente del tracto gastrointestinal. En algunas especies estudiadas por Steiner, se determinaron las cantidades del fármaco absorbido después de una administración oral en relación a una administración intravenosa obteniéndose los siguientes resultados:

Especie	Porcentaje absorbido
Ratas Wistar	77
Perro Beagle	90

Mono Rhesus	75
oveja	100

Las concentraciones plasmáticas máximas de Prazicuantel y sus metabolitos se alcanzaron en un tiempo de 60 minutos - (77).

En estudios realizados in situ en ratas, se encontró que en un lapso de 6 horas se absorbió en el estómago menos de la mitad de la dosis de Prazicuantel (77,79). Xiao (87), reporta que el fármaco se absorbe en una proporción mayor en duodeno e ileón.

En sujetos sanos la absorción enteral de Prazicuantel es del 80% de la dosis administrada observándose que el tiempo en que se alcanza la concentración plasmática máxima del fármaco se encuentra entre 1 y 3 horas (21,46).

#### 2.4.2. DISTRIBUCION

Steiner y col. (68), estudiaron la distribución cuantitativa y cualitativa de Prazicuantel marcado con  $^{14}\text{C}$ , después de la administración tanto de dosis únicas como múltiples por vía intravenosa y oral en ratas wistar, observando que el Prazi--

cuantel se distribuye rápidamente en todos los tejidos del organismo, principalmente, en hígado y riñón. Cuando el Prazicuantel se administró en dosis repetidas se encontró una ligera acumulación del fármaco en casi todos los órganos analizados (78).

En la tabla II.4., se presenta la distribución de  $^{14}\text{C}$ -Prazicuantel en varios tejidos y órganos de rata wistar (78).

La comparación de los valores de Prazicuantel en plasma, riñón, hígado y cerebro muestra claramente que sólo pequeñas cantidades de fármaco llegan a cerebro, esto es de un octavo a un tercio de las cantidades en plasma. Resultados similares fueron encontrados por Andrews, quien investigó la penetración del Prazicuantel a través de la barrera hematoencefálica en ratas. La concentración en líquido cefalorraquídeo fué de un quinto a un séptimo de la proporción de Prazicuantel libre y unido a proteínas plasmáticas (33).

Después de una administración intravenosa de  $^{14}\text{C}$ -Prazicuantel se encontró que cerca del 10% de la dosis administrada se secreta hacia el tracto gastrointestinal en un lapso de una hora (77).

Tabla II.4. Distribución de <sup>14</sup>C-Prazicuantel en tejidos y órganos de rata después de una administración única y múltiple por vía oral - o intravenosa.

	intravenosa (2mg/kg)					oral (10mg/kg)				
	5min	1 h	6h	24 h	24 h*	30min	2h	8 h	24 h	24h*
Plasma	1.03	0.71	0.09	0.01	0.04	0.29	0.24	0.10	0.02	0.04
eritrocitos	0.56	0.13	0.06	0.01	0.04	0.21	0.17	0.07	0.01	0.04
hígado	3.97	0.97	0.32	0.04	0.14	2.11	1.16	0.45	0.04	0.19
riñón	2.18	0.47	0.24	0.02	0.10	0.93	0.71	0.29	0.02	0.14
músculo	0.59	0.11	0.06	0.01	0.02	0.11	0.15	0.07	0.01	0.02
grasa	0.60	0.29	0.05	0.01	0.07	0.14	0.09	0.04	0.01	0.04
piel	0.34	0.13	0.09	0.01	0.03	0.16	0.18	0.07	0.01	0.05
cerebro	0.57	0.05	0.02	0.01	0.01	0.04	0.03	0.02	0.01	0.01

\* valor obtenido a las 24 horas de haber administrado la última de tres dosis- una por día.

Investigaciones acerca del paso del Prazicuantel a través de placenta, mostraron que 24 horas después de una administración intravenosa, el 0.3% de la dosis llegaba al feto, lo cual indica que el fármaco atraviesa con dificultad la barrera placentaria (78).

Un estudio realizado en 10 mujeres lactantes demostró que las concentraciones plasmáticas eran 4 veces mayores que la encontrada en leche materna. Los valores promedio de las concentraciones en leche aumentaron y disminuyeron de acuerdo a los niveles de fármaco en plasma (62).

En voluntarios sanos se administró el Prazicuantel en dosis de 5 a 50 mg/kg encontrándose concentraciones plasmáticas muy pequeñas, en el rango de 0.048 a 1.319 mcg/ml (46).

Las concentraciones plasmáticas máximas y el área bajo la curva de tiempo cero a infinito determinados en mujeres lactantes en dosis de 50 mg/kg son de 1.3 mcg/ml y de 5.25 h mcg ml<sup>-1</sup>; y para dosis de 20 mg/kg cada cuatro horas son de 1.92 mcg/ml y de 13.8 h mcg ml<sup>-1</sup>.

#### 2.4.3. METABOLISMO

Diekman y col. (27), estudiaron el metabolismo del Prazicuantel en diferentes especies animales, encontrando que 30 minutos después de la administración oral, sólo el 1% de la cantidad total se encuentra en plasma como fármaco inalterado. En contraste con esto, cantidades substanciales de prazicuantel se encuentran en el suero por un período más prolongado después de una administración intravenosa.

Por tanto, la cantidad de fármaco inalterado en suero depende de la vía de administración utilizada, lo cual indica que existe un intenso efecto del primer paso después de la administración oral.

El efecto del primer paso varía entre especies, siendo más prominente en ratas wistar y en mono rhesus. Sin embargo, se observó que no hay diferencias cualitativas en los metabolitos utilizando diferentes vías de administración (27,33).

En ratones parasitados con Squistosoma mansoni se observó una reducida capacidad de biotransformación en el hígado, con respecto a animales sanos, lo cual provoca que el Prazicuantel permanezca más tiempo en la sangre de los ratones in

festados, aumentando así el tiempo de vida media (2).

En personas sanas se encontró que 4 horas después de la administración de una dosis oral de Prazicuantel marcado, la cantidad de fármaco inalterado en plasma es cerca de 5% de la radiactividad total (14).

Leopold y col. (46), estudiaron el metabolismo del Prazicuantel en humanos, después de dosis orales de 5,10,20 y 50 mg/kg y observaron que el efecto del primer paso es más grande para las dosis más pequeñas, es decir, existe una dosis-dependencia del metabolismo en cuanto a capacidad.

La mayoría de los metabolitos aislados de suero y orina en personas sanas son predominantemente productos hidroxilados del Prazicuantel, conteniendo uno o dos grupos hidroxilo. En suero se encuentran en mayor proporción los metabolitos monohidroxilados y en orina predominan los metabolitos con dos grupos hidroxilo (14).

Los metabolitos urinarios en hombres y mujeres después de la administración de 14 y 44 mg/kg son esencialmente iguales lo cual indica que el metabolismo del Prazicuantel no es

tá influenciado por el sexo y es independiente de la dosis - dentro del rango de dosis estudiado (14).

#### 2.4.4. ELIMINACION

El Prazicuantel se elimina rápidamente del organismo en forma de metabolitos, predominantemente por vía renal en rata , perro, mono y humano. El fármaco inalterado sólo se encuentra de un 0.0001 a un 0.001% en orina en un período de - 24 horas (46). La eliminación fecal es de menor importancia en todas las especies estudiadas (27,33).

En el hombre en cuatro días se elimina el 80% de la dosis y de ella más del 90% se elimina durante el primer día - (21).

El tiempo de vida media determinado en humanos sanos es de 1-1.5 horas para fármaco inalterado y de 4-5 horas para - fármaco total. Esto demuestra que aunque el Prazicuantel es rápidamente captado por los tejidos su eliminación es muy rápida (21,33,46,56).

Patzschke señala que el Prazicuantel se ajusta a un modelo abierto de un compartimento después de una administración

de primer orden (56).

En conejos, se encontró que el tiempo de vida media después de una administración oral es de 0.6 horas y después de una dosis intravenosa es de 0.26 horas, ajustándose a un modelo abierto de dos compartimentos (92).

## 2.5. TOXICIDAD Y REACCIONES ADVERSAS

Estudios de toxicidad aguda demuestran que la  $DL_{50}$  del Prazicuantel en ratas, ratones y conejos varía dependiendo de la vía de administración usada, en el rango de 795 a --- 16 000 mg/kg (2), (tabla II.5.). La toxicidad aguda en perros no pudo ser evaluada debido al efecto emético del Prazicuantel a dosis altas.

Después de la administración oral múltiple del Prazicuantel, las ratas toleraron dosis de hasta 1 000 mg/kg durante cuatro semanas y los perros hasta 180 mg/kg durante trece semanas sin desarrollar ningún tipo de lesión orgánica (20).

Con respecto a la toxicidad del Prazicuantel en la re-

Tabla II.5. Comparación de la toxicidad de Prazicuantel entre especies y diferentes vías de administración.

Vía de administración	Especie	DL <sub>50</sub> (mg/kg)
Oral	ratón	2454
	rata	2976
	conejo	1100
Subcutánea	ratón	7268
	rata	16000
Intramuscular	ratón	2000
	rata	1000
Intraperitoneal	rata	795

producción, se observó que no tuvo efectos embriotóxicos ni teratogénicos en ratas y conejos, aún cuando se presentaron algunos efectos tóxicos en la madre, como salivación y diarrea (20).

En ratas, dosis de 30, 100 y 300 mg/kg, de este fármaco no presentan efecto alguno sobre la fertilidad del macho o de la hembra; tampoco se observan sobre el cigoto, su transportación, implantación y desarrollo, ni en el parto, el recién nacido, la lactancia, el destete y el desarrollo postnatal del producto, ni en la capacidad reproductiva de la generación  $F^1$  y la generación  $F^2$  (20).

Amplias investigaciones de mutagenicidad realizadas por diferentes autores en diversos sistemas experimentales, no muestran evidencia de que el Prazicuantel induzca mutaciones puntuales, conversión de genes, reposición de RNA, intercambios de cromátidas hermanas, y mutaciones letales recesivas ligadas al cromosoma X (20).

El Prazicuantel tampoco ejerce efectos mutagénicos en distintos experimentos in vivo en mamíferos (8,32), sin embargo, existen algunos investigadores que indican que el Prazi-

cuantel si tiene actividad mutagénica (28,71).

Billings (8), Feng (28) y Seed (71), encontraron que el prazicuantel en bacterias y celulas animales en concentraciones de 50 mcg/ml actúa como comutágeno en presencia de sustancias mutagénicas, y que probablemente también sea carcinógeno.

En pruebas combinadas de carcinogenicidad y toxicidad - crónica efectuadas en ratas por espacio de 2,5 años y en cri-  
cetos sirios por 80 semanas, demuestran que el Prazicuantel no es carcinógeno y que presenta baja toxicidad (20,78).

Se ha reportado que este fármaco no produce irritación de mucosas (mucosa ocular de conejo), ni en la piel (humanos y cuyos) (17).

Varios investigadores estudiaron la tolerancia del prazicuantel en pacientes con Squistosoma mansoni, S. japonicum y S. haematobium, observando que no se presentaron alteraciones en las pruebas bioquímicas y hematológicas, ni en los electrocardiogramas, después de la administración prolongada de Prazicuantel a dosis de 20, 40, 50 y 60 mg/kg (21,39,40,

70,85).

En la tabla II.6., se presentan algunos de los efectos -  
adversos más comunes y su frecuencia individual de acuerdo a  
la dosis de Prazicuantel administrada (40,70).

En el tratamiento de la neurocisticercosis en humanos -  
con 50 mg/kg de Prazicuantel, Robles (64) observó algunos e  
fectos secundarios como cefaleas, vómito, urticaria, agresivi  
dad, depresión mental, somnolencia, mareos e hiperglicemia  
los cuales desaparecían al suspender el tratamiento.

La administración del Prazicuantel a personas sanas no  
provoca cambios en las pruebas de laboratorio ni en los exá  
menes neurológicos realizados a los sujetos. Las dosis uti  
lizadas en este estudio fueron de 20, 30, 50 y 75 mg/kg, con  
la dosis mas alta se presentaon ligeros malestares que no fue  
ron de gravedad (46).

## 2.6. FORMAS DE ADMINISTRACION

En el hombre generalmente se ha utilizado el fármaco pu  
ro en cápsulas de 250 y 500 mg o bién tabletas ranuradas de  
600 mg.

Tabla II.6. Frecuencia de los efectos adversos en la administración de Prazicuantel.

Efectos adversos	Dosis de Prazicuantel (mg/kg)			Dosis de Placebo (mg/kg)		
	1x20	2x20	3x20	1x20	2x20	3x20
molestia abdominal	0	0	2	0	0	0
náusea	1	0	0	0	0	0
fiebre	0	1	0	0	0	0
dolor de cabeza	1	0	2	0	1	0
diarrea	0	0	0	0	0	1
sudoración	0	0	1	0	0	0
debilidad	1	0	1	0	0	1
Pacientes tratados	8	7	13	7	7	13
Pacientes sin efectos adversos	7	6	7	7	6	12
<b>Total</b>	<u>Pacientes sin efectos adversos</u>					
	Total de pacientes tratados					
	21 (75%)			25 (93%)		
	28			27		

Los resultados obtenidos al administrar las tabletas o una solución inyectable (vía intramuscular y subcutánea) en perros infectados con Equinococcus granulosus, demostraron que ambas formas farmacéuticas son efectivas (29,34,79).

Marshal y col.(52), propusieron que una forma de liberación sostenida, provee protección prolongada contra posibles reinfecciones, lo cual puede ser una alternativa para el control de Equinococcus y otras enfermedades parasitarias de importancia médica y veterinaria.

## 2.7. MÉTODOS DE VALORACION EN FLUIDOS BIOLÓGICOS

Se han reportado diferentes métodos analíticos para la determinación de prazicuantel en distintos fluidos biológicos, como plasma, leche materna y orina.

El método fluorométrico reportado por Putter en 1979, - ha sido utilizado para la determinación de prazicuantel en - plasma (56,61,62), orina (33) y leche materna (62). El método requiere de un volumen de 5 ml de fluido biológico, al cual se agrega un ml de KOH 0.1 N para tener un pH de 13, in mediatamente después se extrae el prazicuantel con 12 ml de

una mezcla de benceno-n-hexano (1:4), agitando por 10 minutos, se centrifuga, se separa la fase orgánica y se evapora a un volumen de 5 ml. Se agregan 0.5 ml de KOH 0.03 N y 0.5 ml HCl 0.03 N, la fase orgánica se transfiere a otro tubo, se agregan 1.5 ml de KOH 0.1 N y se calienta a 80°C por dos horas. El hidrolizado se lava con 5 ml de ciclohexano (en el caso de orina es necesario un lavado previo con 5 ml de metil-isobutil-cetona).

A un ml del hidrolizado se le adicionan 0.45 ml de una mezcla de  $H_3PO_4$  0.1 M y  $H_3BO_3$  0.1 M (1:1), y 0.5 ml de una solución de cloruro de dansilo en acetona 1.25 mmol/lt, se calienta por una hora a 40°C y se ajusta el pH a 13 con 0.2 ml de KOH 1.0 N. El exceso de cloruro de dansilo se hidroliza dejando reposar la solución por 20 minutos a temperatura ambiente. Se lava con dos porciones de 5 ml de ciclohexano, se agregan 0.3 ml de  $H_3PO_4$  1 M, y se realiza una última extracción con 3 ml de una mezcla de ciclohexano-éter butílico (9:1), la cual se lava con 3 ml de  $H_3PO_4$  0.1 M.

La medición fluorométrica se lleva a cabo una hora después de haber realizado la extracción a una longitud de onda

de excitación de 346 nm y una longitud de onda de emisión de 460 nm.

El método es muy sensible tiene un límite de detección de 3 ng/ml para plasma y de 4 ng/ml para leche, el coeficiente de variación es de 7.5% y el porcentaje de extracción es del 75 al 85%.

El método de cromatografía de gases fué desarrollado por Diekman (25), para la determinación de Prazicuantel en plasma y orina.

A 0.5 ml del fluido biológico se le añaden 2 ml de NaOH 0.1 N y 50 mcl de una solución conteniendo 0.5 mcg de estándar interno (2-cicloheptil-carbonil-4-ona-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino-(2,1-a)-isoquinolina). Se extrae con una mezcla de acetato de metilo-éter diisopropílico (30:70), se agita por 10 minutos, la fase orgánica se separa y se lava con 3 ml de una solución amortiguadora de fosfatos a pH 6. Después de secar la solución sobre una mezcla de sulfato de sodio-carbonato de sodio, se evapora a sequedad se reconstituye con 20 mcl de acetato de metilo.

Las condiciones utilizada en el análisis fueron:

Columna: Vidrio 90 cm, 2 mm de diámetro interno.

Fase estacionaria: Aceite de silicona OV-3 al 1.5% sobre -  
Volaspher tipo A-2 malla 100-120.

Temperatura del inyector: 290 °C.

Temperatura del horno: 270 °C.

Temperatura del detector: 300 °C, (flama alcalina).

Gas acarreador : Helio a 30 ml/min.

El límite de detección es de 10 ng/ml y el coeficiente de variación para una concentración de 0.1 mcg/ml es de 4.5%.

Shua-Xua y col. (87), desarrollaron un método por cromatografía de líquidos de alta resolución para determinar Praziquantel en suero. El método a seguir fué el siguiente: a 1 ml de suero se le agregan 10  $\mu$ l de una solución conteniendo 0.8 mcg de estándar interno ( 2-cicloheptil-carbonil-4-ona-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino(2,1-a)isoquinolina), se mezcla vigorosamente por 30 segundos y se extrae con tres porciones de 2 ml de agua saturada con acetato de etilo, se mezcla por 1 minuto y se centrifuga a 1600 g por 5 minutos.

Las tres porciones de acetato de etilo se combinan y se evaporan a sequedad. La muestra se reconstituye con 250 ml de una mezcla de acetonitrilo-agua (38:62), y se inyecta una alícuota de 25 ml en el cromatógrafo.

Las condiciones utilizadas en el análisis fueron:

Columna: 10 cm, 4.6 mm de diámetro interno de gel de sílica octadecil RP-18, 5 micras.

Fase móvil: Acetonitrilo-agua (38:62).

Velocidad de flujo: 1.5 ml/min.

Velocidad de la carta: 10mm/min.

Detector : UV de longitud de onda variable a 210 nm.

Bajo las condiciones propuestas, el método tiene un límite de detección en suero de 2.5 ng/ml y un coeficiente de variación de 2.6% para una concentración de 2.5 ng/ml.

## 2.8. FARMACOS ASOCIADOS A LA ADMINISTRACION DE PRAZICUANTEL

La presencia del cisticerco en el cerebro se caracteriza patológicamente por una gran reacción inflamatoria en las formas de aracnoiditis, granulomas, quistes múltiples, vasculitis, aumento del tamaño ventricular y aumento de la pre---

sión del líquido cefalorraquídeo, lo que provoca hidrocefalia interna e hipertensión endocraneana.

Por otra parte, el quiste produce compresión mecánica - del área cerebral en donde se encuentra ubicado, lo cual se - manifiesta por trastornos de tipo físico y/o irritativo.

Para aliviar la sintomatología propia de la cisticercosis, así como para evitar las reacciones alérgicas debidas a la lisis del cisticerco se ha introducido el uso de esteroides. Algunos investigadores administran los esteroides antes y después del tratamiento con Prazicuantel (23). Otros, los administran simultáneamente (19,45). Sin embargo, Robles y col. (64) reportan que el uso de esteroides no es aconsejable ya que son inútiles y en algunos casos inconvenientes. - Lo más recomendable es usar este tipo de fármacos sólo en el caso de que se presenten reacciones adversas, pero no como una medida preventiva. Una posible alternativa sería el uso de antiinflamatorios no esteroidales (76).

Chavarría (17), en 1980, observó que la sangre del 30% - de las personas que habían contraído la cisticercosis existía un factor de inhibición de migración de los macrófagos (FIM).

La presencia de este FIM demuestra que la inmunidad del individuo se ha abatido.

Para resolver este problema se propuso vacunar a los enfermos 2 meses después del tratamiento con Prazicuantel, utilizando la vacuna Calmette Guerin con Mycobacterium tuberculosis (BCG), con el fin de desencadenar una respuesta inmune generalizada que neutralice las toxinas liberadas por los cisticercos calcificados.

Col y Mayor en 1983 proponen reemplazar el uso de esteroides por la administración intravenosa de Histamina conjuntamente con Prazicuantel. La respuesta a este tratamiento fué excelente ya que se logró suprimir la sintomatología causada por esta enfermedad.

Otros fármacos asociados a la administración del prazicuantel son los anticonvulsivos, siendo los más empleados la Difenhidantoína y la Carbamazepina; se llega a usar incluso Fenobarbital según sea la gravedad del caso (64).

En los pacientes que presentan meningitis se utilizan antibióticos de amplio espectro y sulfonamidas especialmente sulfa-

diazina (64).

En algunos casos es necesario utilizar tranquilizantes y antipsicóticos de acuerdo a las indicaciones del psiquiatra - consultante; los fármacos utilizados con mayor frecuencia -- son la Perfenazina y el Haloperidol (64).

## 2.9. DEXAMETAZONA

### 2.9.1. DESCRIPCION

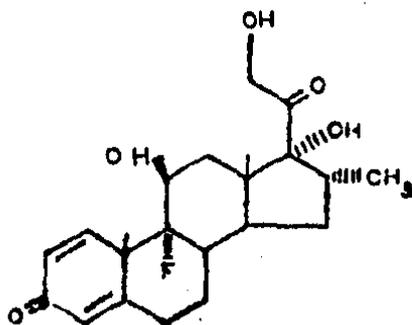
Nombre químico

9-fluoro-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ ,21-trihidroxi-16 $\alpha$ -metilpregnan-1,4-dieno-3,20-diona.

Fórmula condensada

C<sub>22</sub> H<sub>29</sub> F O<sub>5</sub>

Fórmula desarrollada



Peso molecular

392.47

### 2.9.2. PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

Apariencia física

Polvo cristalino, prácticamente blanco, sin olor, estable al aire.

Solubilidad

Muy soluble en alcohol, en acetona, dioxano y metanol, ligeramente soluble en cloroformo, poco soluble en éter y prácticamente insoluble en agua.

Punto de fusión

250 °C con descomposición.

### 2.9.3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Las hormonas de la corteza suprarrenal desempeñan un papel muy importante en la homeostasia del organismo. Las situaciones de alarma estimulan su liberación y permiten al organismo resistir estímulos nocivos y cambios ambientales. Ejercen efectos importantes sobre el metabolismo de carbohidratos,

proteínas, grasas y purinas (acción glucocorticoide), y sobre el equilibrio de electrolitos y agua (acción mineralocorticoide), (50).

Se han sintetizado y valorado biológicamente muchos análogos de los corticosteroides naturales, lo que ha permitido deducciones acerca de las relaciones estructura-actividad y el desarrollo de agentes terapéuticos con menos efectos secundarios que los causados por los compuestos naturales (13).

La Dexametazona es esencialmente un glucocorticoide sintético de estructura similar a la Prednisolona, tiene un grupo metilo adicional en la posición 16 y un átomo de Flúor en la posición 9. Estas modificaciones aumentan la actividad antiinflamatoria y disminuyen los efectos mineralocorticoides (13).

La Dexametazona promueve la movilización de proteínas y aminoácidos, primero desde el músculo esquelético y más tarde desde otros tejidos como la médula ósea y la piel (acción catabólica de los glucocorticoides). Los aminoácidos y las proteínas entran al torrente circulatorio y son transportados al hígado donde sirven de sustratos para las enzimas que inter

vienen en la producción de glucosa y glicógeno (13).

En general, los glucocorticoides estimulan la síntesis de enzimas hepáticas que intervienen en la gluconeogénesis, como son la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, fructuosa-1,6--difosfatasa y glucosa-6-fosfatasa (13,27,41,50).

Kikuchi (41), observó que la Dexametazona aumenta los niveles de glucosa en sangre de ratas jóvenes y adultas. Sin embargo, Maidanova (50), encontró que la Dexametazona disminuye la actividad de la glucosa-6-fosfatasa en preparaciones de hígado de rata.

La Dexametazona redistribuye la grasa corporal y facilita el efecto de los agentes adipocinéticos que provocan lipólisis de los triglicéridos del tejido adiposo (41).

La administración de grandes dosis de glucocorticoides por periodos prolongados, aumentan los depósitos de grasa de la región posterior del cuello del área supraclavicular y de la cara, con pérdida de grasa de las extremidades (13,41).

Estudios con ratas a dosis de 0.9 mg/kg/día durante 28 días promueve la acumulación de grasa en hígado, pulmón y ri-

nón (13).

En hígado de rata perfundido, la adición directa de Dexametazona aumenta los niveles de ácidos grasos libres y glicerol (24). Estos efectos son más evidentes dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de Dexametazona y 90 minutos después, ha, aumento de la actividad de las enzimas - hepáticas triptofano oxidasa y tirosina amino transferasa (84).

Los glucocorticoides suprimen el desarrollo local de calor, rubicundez, tumefacción e hipersensibilidad. Inhiben - no sólo los primeros fenómenos del proceso inflamatorio, edema, deposición de fibrina, dilatación capilar, migración de - leucocitos al área inflamada y actividad fagocítica, sino tam - bién las manifestaciones posteriores como proliferación de fi - broblastos, deposición de colágeno y más tarde cicatrización. Los efectos son paliativos ya que no desaparece la causa de - la enfermedad sino que simplemente se suprimen las manifesta - ciones inflamatorias (50).

#### 2.9.4. MECANISMO DE ACCION

Los corticosteroides reaccionan con proteínas receptoras

en el citoplasma de las células sensibles formando un complejo esteroide-receptor. La información transportada por la proteína receptora dirige al aparato genético hacia la transcripción de ARN. Aumenta la cantidad de ARN<sub>m</sub>, que codifica las enzimas cuya síntesis es estimulada por este fármaco (5).

#### 2.9.5. PROPIEDADES FARMACODINAMICAS Y FARMACOCINETICAS

##### 2.9.5.1. ABSORCION, METABOLISMO Y ELIMINACION

La Dexametazona se absorba bien a partir de formas de administración orales. Se absorbe de los sitios de aplicación local como espacios sinoviales, saco conjuntival y piel. En plasma, el 74% se encuentra unido a proteínas. A concentraciones bajas de Dexametazona casi toda la hormona se une a la globulina. Cuando la cantidad del esteroide aumenta es mayor la proporción de fármaco unido a albúmina y la proporción unida a globulina permanece constante (52).

La Dexametazona puede sufrir metabolismo hepático y extra hepático caracterizado por la reducción de la doble ligadura 4, 5. La reducción del grupo cetona en la posición 3 al correspondiente alcohol, se ha demostrado únicamente en el hígado.

Casi todos los metabolitos producidos se acoplan enzimáticamente a través del hidroxilo en la posición 3 con sulfato o ácido glucurónico para formar ésteres sulfónicos o glucurónidos hidrosolubles, y se excretan como tales. Estas reacciones de conjugación se producen principalmente en el hígado y en cierto grado en el riñón (13).

La Dexametazona tiene una vida media plasmática de 3 a 4 horas y se encuentra en orina en un 65%.

#### 2.9.6. EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios son semejantes a los que presentan otros esteroides.

Después de la administración de Dexametazona se presenta una ganancia de peso, taquicardia, insomnio, edema, y disturbios gástricos (9,86). En algunos pacientes el efecto catabólico celular con balance negativo de potasio y nitrógeno - tiene efectos diabetogénicos y adrenosupresores (73). Este fármaco reduce a cero la concentración de los 17 hidroxicorticoides en 8 horas (66).

**PARTE**  
**EXPERIMENTAL**

3. DETERMINACION DE PRAZICUANTEL EN PLASMA UTILIZANDO CROMA-  
TOGRAFIA DE LIQUIDOS DE ALTA RESOLUCION

3.1. MATERIAL Y EQUIPO

Balanza analítica Mettler, modelo H 54-AR.

Balanza granataria Ohaus, modelo Harvard trip.

Vortex<sup>R</sup> Sybron thermoline, modelo M-16715.

Centrífuga Damon/TEC-Division, modelo HN-SII.

Micropipeta Socorex 200-1000 mcl.

Micropipeta Finnpipette 50-250 mcl.

Repipeteador Repipet Dispensers and Dilutors, modelo L/I.

Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Beckman, mo-  
delo 110 B.

Integrador Beckman, modelo 427.

Detector U.V. Beckman, modelo 164 de longitud de onda va-  
riable.

3.2. REACTIVOS

PrazicuanTEL químicamente puro obtenido de Merck Alemania

Hidróxido de sodio lentejas, R.A., Merck México S.A.

Fosfato de potasio monobásico, R.A., J.T.Baker

Fosfato de potasio dibásico, R.A., J.T.Baker

Sulfato de sodio anhidro, R.A., productos químicos Monterrey S.A.

Acetona, R.A., J.T.Baker

Acetato de etilo, R.A., J.T.Baker

Eter isopropílico, R.A., J.T.Baker

Acetonitrilo, grado H.P.L.C., J.T.Baker

Agua desionizada, grado H.P.L.C.

### 3.3. SOLUCIONES

Hidróxido de sodio 0.6 N

Solución amortiguadora de fosfatos pH 6

Mezcla de acetato de etilo-éter isopropílico (30:70 v/v)

Soluciones de Prazicuantel en acetona en concentraciones de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 10 y 1000 mcg/ml

Soluciones de Prazicuantel en plasma en concentraciones de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 10 mcg/ml

### 3.4. PREPARACION DE LAS SOLUCIONES

Se prepara una solución estándar de prazicuantel en acetona pesando exactamente 10 mg del fármaco y aforando con acetona

na a un volumen de 10 ml (concentración de 1000 mcg/ml).

De la solución anterior se toma una alícuota de 200 mc1 y se diluye con plasma a un volumen de 10 ml (concentración de 20 mcg/ml), a partir de esta solución se hacen las dilu-- ciones correspondientes en plasma para obtener las concentra-- ciones de 0.25 a 10 mcg/ml.

Las soluciones de Prazicuantel en acetona en concentra-- ciones de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 10 mcg/ml se preparan a -- partir de la solución estándar de 1000 mcg/ml en acetona, de manera similar a la descrita anteriormente.

### 3.5. METODO ANALITICO

El método utilizado para la determinación del Prazicuan-- tel fué el reportado por Castillo (16), en la tesis de li-- cenciatura titulada "Evaluación de métodos analíticos para -- cuantificar Prazicuantel en fluidos biológicos".

La técnica a seguir fué la siguiente:

A 1 ml de plasma previamente alcalinizado con hidróxido de sodio 0.6 N (pH 13), se le agregan 3 ml de una mezcla de acetato de etilo-éter isopropílico (30:70 v/v). Se agita -

suavemente por 10 minutos y se centrifuga a 1500 rpm por 10 minutos. La fase orgánica se lava con 3 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 6, se agita 10 minutos, se centrifuga a 1500 rpm por 10 minutos, se seca sobre sulfato de sodio anhidro, se transfiere a un tubo cónico y se evapora a sequedad en baño maría. El residuo se reconstituye con 50 ml de una mezcla de acetonitrilo-agua desionizada (50:50 v/v). Se toman 25 ml y se inyectan en el cromatógrafo de líquidos de alta resolución. El procedimiento se esquematiza en la figura 3.1.

Las condiciones cromatográficas utilizadas fueron:

Columna: longitud 25 cm, diámetro interno 4,6 mm.

Fase estacionaria: Ultrasphere ODS de 5 micras.

Fase móvil: mezcla de agua-acetonitrilo (50:50 v/v)

Flujo: 1.5 ml/min

Longitud de onda: 217 nm

Velocidad de la carta: 10 mm/min

En cromatografía de líquidos de alta resolución es común utilizar un estándar interno para controlar posibles errores en el procedimiento de inyección, pero en este caso,

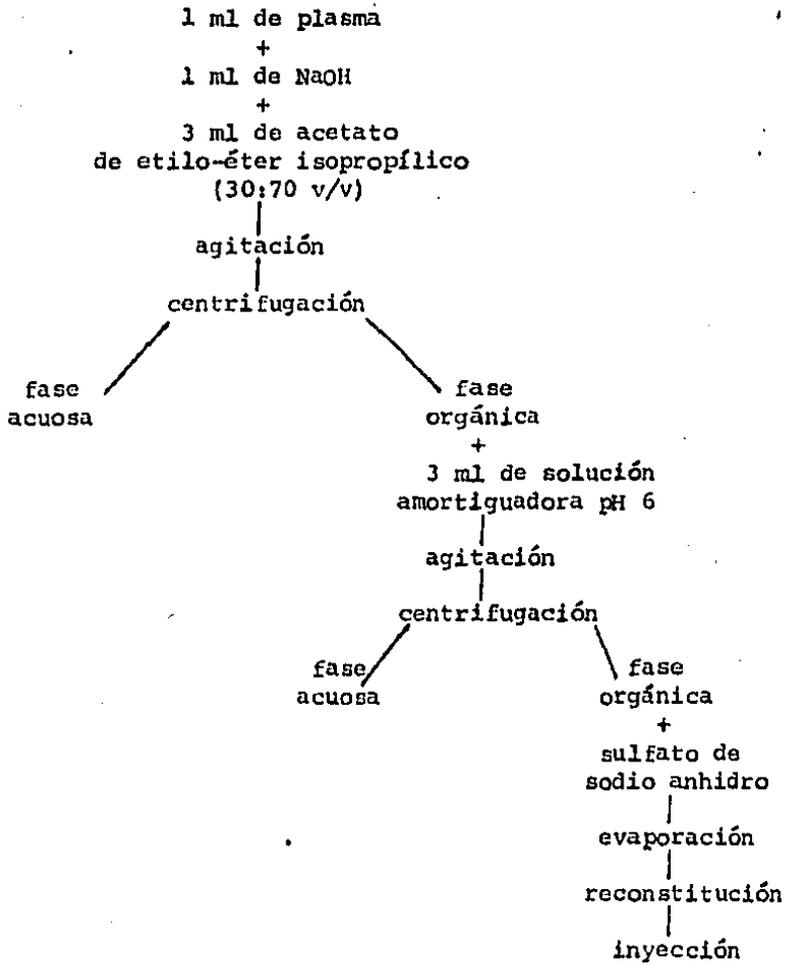


Figura 3.1. Esquema del método analítico utilizado para la cuantificación de Prazicuantel en plasma.

el cromatógrafo utilizado contaba con un volumen fijo de inyección de 20 µl, lo cual garantiza que el volumen inyectado siempre sea constante; por lo tanto no fue necesario el uso de estándar interno.

### 3.6. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

#### a) Linearidad

Para determinar si la relación entre concentración y áreas era lineal, se elaboraron cuatro curvas de calibración en plasma a concentraciones de 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 y 10 - mcg/ml, de acuerdo al esquema de la figura 3.1. Para cada una de las curvas se determinaron los coeficientes de correlación, las pendientes y los interceptos.

#### b) Repetibilidad

Con el fin de determinar la repetibilidad del método analítico en el mismo día bajo condiciones idénticas de operador, aparato y laboratorio se prepararon tres curvas de calibración de Prazicuantel en plasma a concentraciones de 0.25 a 10 mcg/ml. La repetibilidad del método en diferentes días se determinó analizando tres curvas por día, duran-

te tres días, determinándose el coeficiente de variación en por ciento.

c) Exactitud

Para determinar la exactitud del método analítico, se prepararon tres curvas de calibración de Prazicuantel en acetona a concentraciones de 0.25 a 10 mcg/ml; de cada una de las diluciones se evaporó 1 ml y se reconstituyó en 50 mcl de la mezcla acetonitrilo-agua (50:50 v/v), y se compararon los resultados obtenidos con los de las curvas de calibración en plasma.

La exactitud se evaluó mediante la construcción de un intervalo de confianza alrededor del valor promedio de extracción.

d) Concentración mínima detectable

Para encontrar la concentración mínima diferenciable del ruido de fondo, se prepararon diluciones de Prazicuantel en plasma en el rango de concentraciones de 0.025 a 2.0 mcg/ml y se procesaron de acuerdo a los lineamientos especificados en el esquema de la figura 3.1.

e) Especificidad

La selectividad se evaluó comparando los cromatogramas obtenidos al analizar plasma blanco (sin fármaco), y plasma con Prazicuantel.

3.7. ESTUDIO FARMACOCINETICO

El estudio se realizó en ocho pacientes, cinco del sexo femenino y 3 del sexo masculino, todos ellos con diagnóstico de neurocisticercosis, internados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. En la tabla III.1., se presentan las características físicas de los pacientes.

3.7.1. PROTOCOLO

Con el propósito de determinar si la Dexametazona tenía algún tipo de interacción en la administración conjunta con Prazicuantel, el estudio se dividió en dos partes:

En la primera parte se administró únicamente Prazicuantel en dosis única y en dosis múltiple por vía oral en dosis de 50 mg/kg (Cisticid tabletas (Merck) de 600 mg), y en la segunda parte se administró la misma dosis de Prazicuantel en -

Tabla III.1. Características físicas de los pacientes que participaron en el estudio.

Paciente	Edad (años)	Peso (kg)	Estatura (m)	Superficie <sup>2</sup> corporal (m <sup>2</sup> )
<b>Mujeres</b>				
R.M.	46	63.0	1.44	1.53
L.G.	32	61.0	1.55	1.59
C.P.	60	67.5	1.52	1.64
A.A.	24	64.0	1.55	1.63
M.T.	31	45.0	1.53	1.38
<b>Hombres</b>				
J.G.	32	83.0	1.63	1.89
L.A.	60	60.0	1.65	1.65
B.C.	51	70.0	1.60	1.73

dosis única y múltiples por vía oral conjuntamente con Dexametazona por vía oral en dosis de 8 mg/ 8 horas (Alin tabletas (Chinoin) de 0.5 y 0.75 mg).

Con el objeto de que los pacientes funcionaran como su propio control, cada uno de ellos fué incluido en las dos partes del estudio, el cual tuvo una duración total de doce días.

Los pacientes no fumaron ni tomaron café, bebidas alcohólicas y/o medicamentos dos días antes del estudio ni durante el mismo.

### 3.7.1.1. ESTUDIO 1: FARMACOCINETICA DEL PRAZICUANTEL

Ya que en México existe poca información acerca de la farmacocinética del Prazicuantel, una parte importante del estudio fué la determinación de los parámetros farmacocinéticos del Prazicuantel en pacientes mexicanos, con el fin de tener una base de comparación entre la administración del Prazicuantel y la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona.

Para iniciar esta parte del estudio, se mantuvo en ayu--

nas a los pacientes doce horas antes de la administración del Prazicuantel en dosis única de 50 mg/kg (día 1).

Cuatro horas después de haber iniciado el tratamiento se les proporcionó una comida con bajo contenido de grasas e irritantes.

previo a la toma del medicamento se canalizó la vena cefálica media con el fin de mantener una vía permeable para la obtención de las muestras sanguíneas. Se colectaron cinco mililitros de sangre a cada uno de los siguientes tiempos: 0.0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 y 8.0 horas. Las muestras se colocaron en tubos previamente heparinizados, se separó el plasma por centrifugación y se congelaron a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Posteriormente del día 2 al día 5, se continuó con la administración de Prazicuantel en dosis de 50mg/kg/día, divididas en tres tomas: 6:00 a.m., 1:00 p.m. y 8:00 p.m.; este horario fué establecido de acuerdo a las reglas hospitalarias del Instituto. Para obtener información del estado estacionario se tomaron muestras sanguíneas del día 3 al día 5 por venopunción a los siguientes tiempos: 5:00 a.m., 12:00 a.m. y

7:00 p.m., lo cual corresponde a muestras de la cuarta a la doceava administración del fármaco. Las muestras se colocaron en tubos previamente heparinizados, se separó el plasma por centrifugación y se colocaron a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Después de terminar el estudio I, los pacientes interrumpieron la toma de Prazicuantel los días 6 y 7.

### 3.7.1.2. ESTUDIO II: INTERACCION DEXAMETAZONA-PRAZICUANTEL

En el tratamiento de la neurocisticercosis generalmente se administra el Prazicuantel conjuntamente con algunos esteroides para aliviar la hipertensión endocraneana y/o las posibles reacciones alérgicas producidas por los productos segregados al disolverse el cisticerco por la acción del Prazicuantel.

En la literatura (19, 23, 45, 64, 76), se ha cuestionado el uso de los esteroides en el tratamiento de la neurocisticercosis. Evidencias clínicas en pacientes mexicanos han dado pauta de posibles interacciones entre estos fármacos.

En base a lo anteriormente mencionado era interesante determinar si existía interacción farmacocinética al adminis---

trar en conjunto Prazicuantel y Dexametazona. Con este fin, en el día 7 del estudio se inició el tratamiento con Dexametazona en dosis de 8 mg/8 horas. En el día 8 se administró nuevamente el Prazicuantel en dosis única de 50 mg/kg sin suspender la administración de la Dexametazona, ya que esta se administró con el mismo intervalo hasta el día 12 del estudio.

Los pacientes permanecieron en ayunas doce horas antes de iniciar el octavo día del tratamiento, y cuatro horas después se les proporcionó una comida con bajo contenido en grasas e irritantes.

Previamente a la toma del Prazicuantel se canalizó la vena cefálica media para obtener las muestras sanguíneas y se colectaron cinco mililitros de sangre a cada uno de los siguientes tiempos: 0.0, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 6.0 y 8.0 horas. Las muestras se colocaron en tubos previamente heparinizados, se separó el plasma por centrifugación y se congelaron a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Posteriormente, del día 9 al día 12 se continuó con la administración de Prazicuantel en dosis de 50 mg/kg/día dividida en tres tomas: 6:00 a.m., 1:00 p.m. y 8:00 p.m., conjun

tamente con la Dexametazona en dosis de 8 mg/8 horas. Para obtener información del estado estacionario se tomaron muestras sanguíneas del día 10 al día 12 por venopunción en los siguientes tiempos: 5:00 a.m., 12:00 a.m. y 7:00 p.m., (esto es, de la cuarta a la doceava administración). Las muestras se colocaron en tubos previamente heparinizados, se separó el plasma por centrifugación y se congelaron a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis.

Las muestras plasmáticas fueron analizadas por cromatografía de líquidos de alta resolución de acuerdo a los lineamientos de la sección 3.5.

### 3.8. ANALISIS DE DATOS

Una vez analizadas las muestras, se determinó el modelo farmacocinético y se calcularon los siguientes parámetros:

#### a) Parámetros de Introducción:

$k_a$  = constante de velocidad de absorción

$t_{1/2}(k_a)$  = tiempo de vida media de absorción

$ABC^{\infty}$  = área bajo la curva de tiempo cero a infinito

#### b) Parámetros de Distribución:

$C_{p_{\max}}$  = concentración plasmática máxima

$t_{\max}$  = tiempo necesario para llegar a  $C_{p_{\max}}$

c) Parámetros de Eliminación

$k_d$  = constante de velocidad de eliminación

$t_{1/2}$  ( $k_d$ ) = tiempo de vida media de eliminación.

Para determinar si existía diferencia entre los parámetros farmacocinéticos del Estudio 1 y los parámetros farmacocinéticos del estudio 2, se compararon los valores por medio de la prueba de U de Mann Whitney.

## RESULTADOS

#### 4.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

##### a) Linearidad

En la tabla IV.1., se presentan los resultados de linealidad obtenidos de cuatro curvas de calibración de Prazicuantel en plasma, y en la figura 4.1., se muestra la gráfica promedio con las desviaciones estándar para cada concentración.

##### b) Repetibilidad

En la tabla IV.2., se presentan los valores promedio de los porcentajes de extracción de 6 curvas de calibración de Prazicuantel en plasma, con sus respectivos coeficientes de variación (%). Para evaluar la repetibilidad del método analítico se efectuó un análisis de varianza con el fin de determinar si existen diferencias en los porcentajes de extracción para las curvas preparadas el mismo día y en diferentes días. En la tabla IV.3., se presentan los valores promedio de los porcentajes de extracción con sus desviaciones estándar y sus coeficientes de variación para la evaluación de la repetibilidad en diferentes días.

Tabla IV.1. Linealidad del método analítico para la determinación de Prazicuan  
 tel en plasma.

Concentración PZ mg/ml	Areas del prazicuantel (PZ)							r*	b*	m*
	0.25	0.50	1.0	2.0	4.0	8.0	10.0			
curva										
I	0.176	0.335	0.633	1.301	2.485	4.931	6.191	0.9999	0.0315	0.6148
II	0.162	0.323	0.573	1.601	2.560	5.981	6.849	0.9969	0.0270	0.7083
III	0.139	0.307	0.663	1.374	1.796	5.640	7.062	1.0000	0.0460	0.7107
IV	0.152	0.319	0.623	1.627	2.817	5.291	6.058	0.9964	0.0780	0.6297
$\bar{X}$	0.157	0.321	0.623	1.476	2.665	5.46	6.540	0.9993	0.0229	0.6633
$\bar{S}$	0.015	0.012	0.037	0.163	0.167	0.452	0.491			
C.V.(%)	9.94	3.583	6.003	11.02	6.266	8.274	7.502			

\* Parámetros de regresión lineal.  
 r= coeficiente de regresión lineal  
 b= ordenada al origen  
 m= pendiente

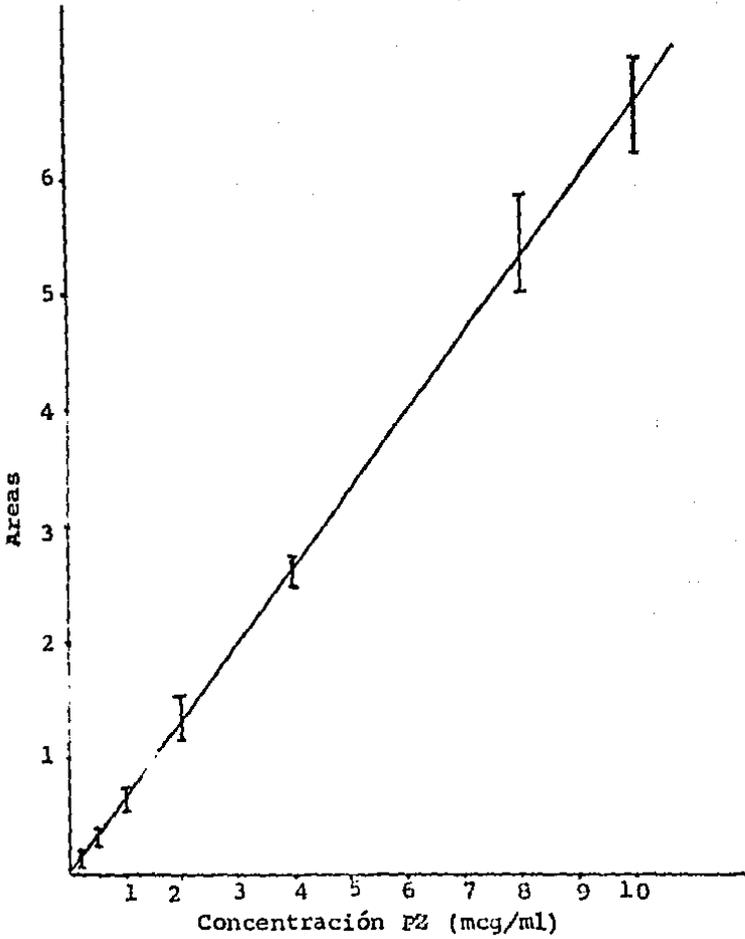


Figura 4.1 Linearidad del método analítico utilizado para cuantificar Prazicuantel en plasma.

Tabla IV.2. Repetibilidad del método analítico. Valores promedio de los porcentajes de extracción de tres curvas de calibración de Prazicuantel en plasma.

Día 1

Concentración de PZ mcg/ml	Porcentaje de extracción promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación (%)
0.25	102.98	12.09	11.75
0.50	87.69	3.83	4.73
1.0	78.71	5.79	7.36
2.0	86.85	9.33	10.97
4.0	78.25	4.86	6.21
8.0	81.88	7.95	9.71
10.0	79.41	5.38	6.37

Día 2

Concentración de PZ mcg/ml	Porcentaje de extracción promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación (%)
0.25	97.78	10.36	10.60
0.50	70.34	6.12	9.41
1.0	74.67	6.46	8.65
2.0	74.87	7.56	10.10
4.0	76.41	3.75	4.90
8.0	77.91	2.98	3.83
10.0	83.78	9.50	11.34

Tabla IV.3. Valores promedio del porcentaje de extracción de tres curvas de calibración de Prazicuantel en plasma realizadas en diferentes días.

Concentración Prazicuantel mcg/ml	Porcentaje de extracción promedio	Desviación estándar	Coefficiente de variación (%)
0.25	100.38	10.14	10.10
0.50	79.02	10.80	13.67
1.0	76.68	5.92	7.72
2.0	80.53	9.47	11.76
4.0	77.33	4.01	5.19
8.0	79.89	5.79	7.25
10.0	81.60	7.31	8.96

c) Exactitud

En la tabla IV.4., se presentan los porcentajes de extracción de 21 muestras, calculados a partir de 3 curvas de calibración de Prazicuantel en plasma.

Para determinar si el método analítico es exacto, se determinó el intervalo de confianza alrededor del valor promedio del porcentaje de extracción.

d) Concentración mínima detectable

En base a las diluciones de Prazicuantel en plasma - en el rango de concentraciones de 0.025 a 2.0 mcg/ml, se encontró que la concentración mínima detectable es de 0.2 mcg/ml.

e) Selectividad

En la figura 4.2., se presenta un cromatograma de una muestra plasmática conteniendo prazicuantel, observándose que el tiempo de retención del prazicuantel es de 5.4 minutos.

En la figura 4.3., se presenta un cromatograma típico obtenido del análisis de un blanco plasmático, en el cual

Tabla IV.4. Exactitud del método analítico para la determinación de Prazicuantel en plasma.

Concentración PZ (mcg/ml)			Concentración PZ (mcg/ml)		
Muestra	% Extracción	$\bar{X}$	Muestra	% Extracción	$\bar{X}$
0.25	1	92.62	4.0	13	78.88
	2	70.75		14	108.16
	3	79.28		15	66.25
	4	81.17		16	71.13
0.50	5	83.11	8.0	17	80.64
	6	104.92		18	83.11
	7	78.71		19	93.75
1.0	8	81.43	10.0	20	106.64
	9	87.44		21	82.76
	10	83.71			
2.0	11	79.97			
	12	80.03			

Intervalo de confianza al 95 % para el porciento de extracción.

$$84.498 \pm 2.262 \frac{11.1887}{21}$$

$$84.498 \pm 4.7036$$

Límite inferior = 79.7944

Límite superior = 89.2016

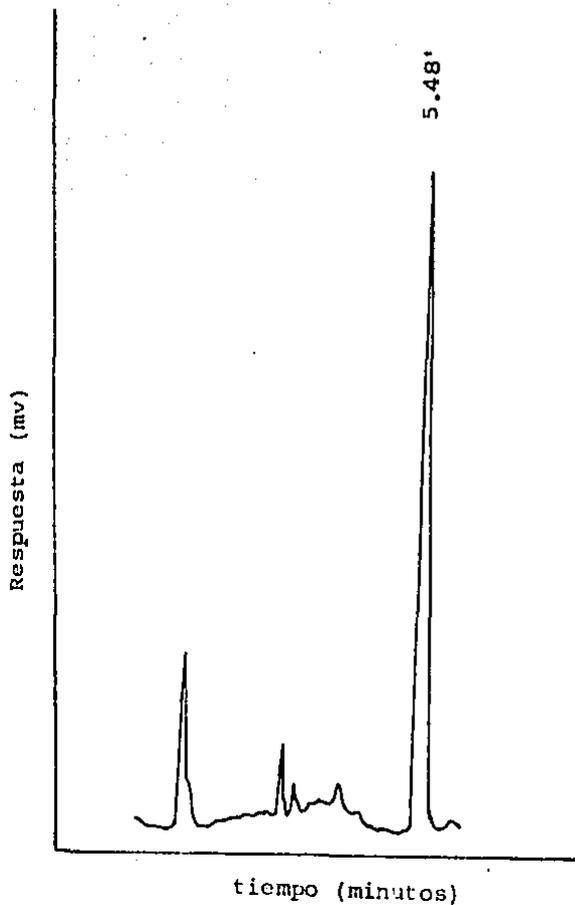


Figura 4.2. Cromatograma de una muestra plasmática con Prazicuantel analizada por cromatografía de líquidos de alta resolución.

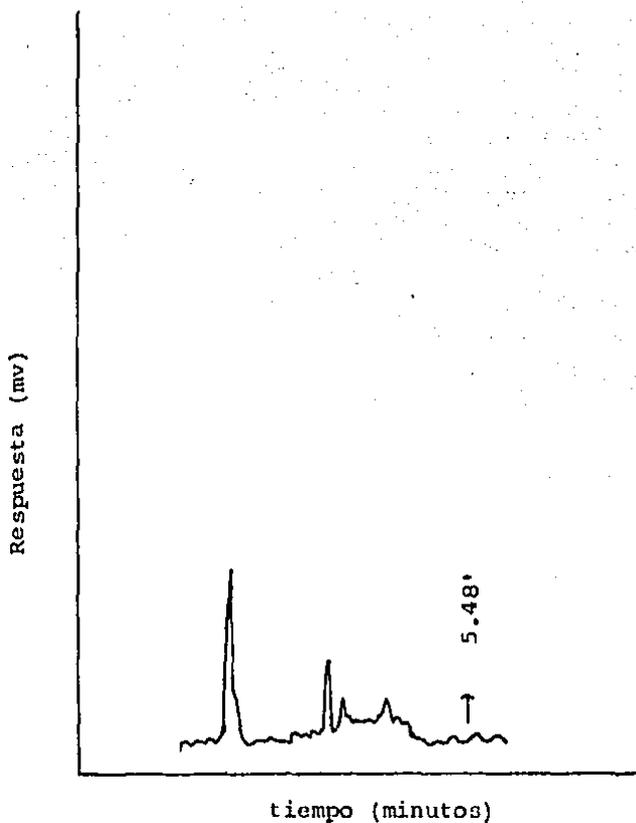


Figura 4.3. Cromatograma de una muestra plasmática sin Prazicuantel analizada por cromatografía de líquidos de alta resolución.

se puede observar que no existen señales que interfieran con la determinación del Prazicuantel.

#### 4.2. ESTUDIO FARMACOCINETICO

De acuerdo al protocolo de la sección 3.7., se determinaron los niveles plasmáticos de Prazicuantel después de la dosis única y después de las dosis múltiples, tanto del Estudio 1 como del Estudio 2.

##### 4.2.1. ESTUDIO 1: ADMINISTRACION DE PRAZICUANTEL

###### a) Dosis única

En la tabla IV.5., se presentan los valores individuales de concentración plasmática de Prazicuantel en función del tiempo después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg; la tabla IV.5.1., presenta los mismos datos ajustados por un programa de regresión no lineal, los cuales se presentan gráficamente en la figura 4.4.

En la tabla IV.6., se presentan los criterios para la selección del modelo farmacocinético (criterio de información de Akaike, F estadística, suma de cuadrados y coeficien

Tabla IV.5. Niveles plasmáticos de Prazicuantel después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg.

tiempo (h)	Concentración (mcg/ml)									
	0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
Paciente										
R.M.	0.350	0.960	--	1.400	8.700	--	2.400	1.300	0.850	0.660
L.G.	--	0.675	1.100	2.100	3.900	1.900	0.575	0.545	0.365	--
C.P.	1.400	2.000	4.000	6.100	6.600	3.400	1.300	0.630	0.300	0.200
A.A.	1.000	1.250	--	2.100	2.600	6.600	2.000	1.400	1.000	0.900
M.T.	0.950	1.300	--	--	2.600	6.200	4.500	1.700	1.125	--
J.G.	1.600	2.200	2.500	3.500	5.300	8.600	3.900	1.500	1.100	0.900
L.A.	0.600	0.960	1.550	2.850	4.600	3.000	2.300	0.800	0.700	--
B.C.	0.360	0.750	1.300	1.600	2.500	5.000	3.000	1.700	0.700	0.500

Tabla IV.5.1. Niveles plasmáticos\* de Prazicuantel después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg.

tiempo (h)	Concentración (mcg/ml)									
	0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
Paciente										
R.M.	1.437	2.422	--	3.470	3.770	--	3.053	2.334	1.257	0.656
L.G.	--	1.447	1.754	1.901	1.923	1.772	1.352	0.981	0.499	--
C.P.	2.331	3.566	4.137	4.414	1.079	3.557	2.492	1.692	0.766	0.347
A.A.	1.149	1.952	--	2.846	3.154	3.150	2.752	2.233	1.372	0.823
M.T.	1.162	2.063	--	--	3.886	4.133	3.998	3.494	2.355	--
J.G.	1.775	2.969	3.782	4.296	4.725	4.679	4.016	3.197	1.888	1.087
L.A.	1.085	1.826	2.313	2.612	2.836	2.769	2.303	1.771	0.969	--
B.C.	0.822	1.449	1.918	2.259	1.652	2.778	2.601	2.197	1.378	0.805

\* Valores de concentración plasmática ajustados utilizando un programa de regresión no lineal.

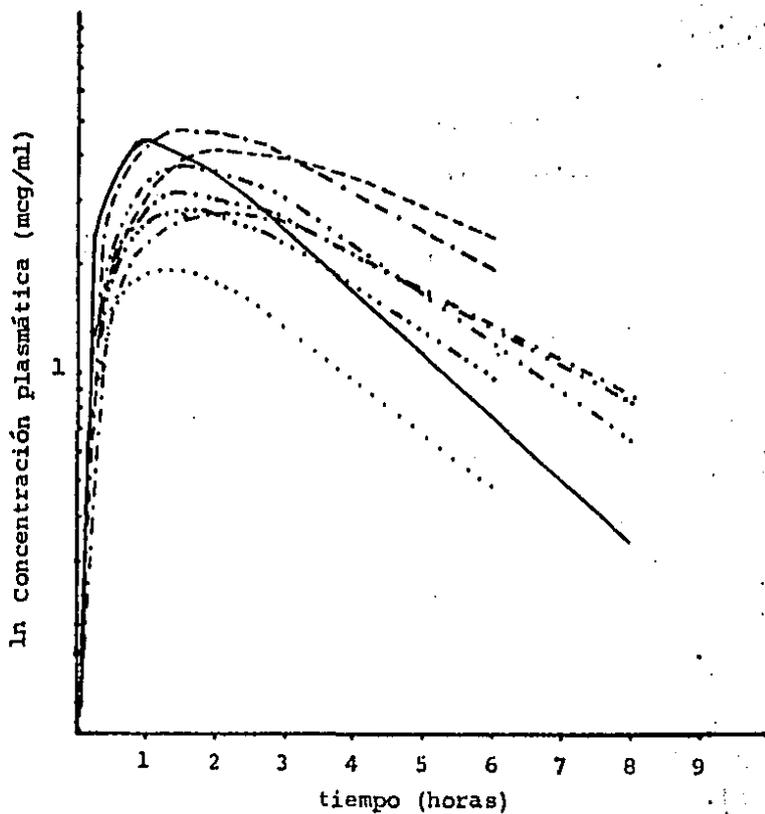


Figura 4.4. Niveles plasmáticos de Praziquantel después de una dosis de 50 mg/kg a pacientes con diagnóstico de neurocisticercosis.

Tabla IV.6. Criterios para la selección del modelo farmacocinético, comparando modelo de uno y dos compartimentos con administración de primer orden, - para el Estudio 1.

Paciente	CIA* 1	CIA* 2	F	Suma de cuadrados <sub>1</sub>	Suma de cuadrados <sub>2</sub>	Coefficiente de correlación <sub>1</sub>	Coefficiente de correlación <sub>2</sub>
R.M	39.244	45.695	1.02 <sup>ns</sup>	49.677	67.480	0.892	0.833
L.G.	20.569	62.448	1.47 <sup>ns</sup>	4.041	271.874	0.774	0.710
C.P.	37.538	40.338	0.28 <sup>ns</sup>	14.663	13.147	0.838	0.856
A.A.	36.051	41.581	0.28 <sup>ns</sup>	16.529	19.261	0.751	0.623
M.T.	29.262	34.163	0.16 <sup>ns</sup>	14.264	15.965	0.766	0.684
J.G.	42.234	48.734	0.51 <sup>ns</sup>	22.470	28.205	0.746	0.725
L.A.	23.693	27.859	0.03 <sup>ns</sup>	4.804	4.883	0.823	0.819
B.C.	30.407	37.292	0.57 <sup>ns</sup>	7.667	9.967	0.765	0.679

\* CIA = criterio de información de Akaike

ns = no significativo

s = significativo

Tabla IV.7. Parámetros farmacocinéticos del Prazicuantel calculados por el método de los residuos, después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg, Estudio 1.

Paciente	$k_d$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2} (k_d)$ (h)	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2} (k_a)$ (h)	$C_p$ máx (mcg/ml)	$t$ máx (h)	$ABC$ ° -1 (h mcg ml )
R.M.	0.329	2.103	1.074	0.646	8.7	1.5	21.051
L.G.	0.342	2.026	1.506	0.460	3.9	1.5	6.279
C.P.	0.396	1.748	1.885	0.368	6.6	1.5	12.858
A.A.	0.258	2.684	1.090	0.636	6.6	2.0	14.894
M.T.	0.250	2.776	0.718	0.966	6.2	2.0	15.706
J.G.	0.279	2.486	1.101	0.629	8.5	2.0	21.038
L.A.	0.319	2.710	1.098	0.634	4.6	1.5	10.521
B.C.	0.291	2.381	0.730	0.949	5.0	2.0	13.608
$\bar{X}$	0.308	2.364	1.150	0.661	6.26	1.75	14.494
S	0.048	0.372	0.386	0.209	1.74	0.26	4.988

te de correlación), en la cual puede observarse que para todos los pacientes los datos se ajustan a un modelo abierto de un compartimento con administración de primer orden.

Los criterios para la selección del modelo farmacocinético y los estimados de los parámetros de cada paciente, se obtuvieron por medio del método de los residuos utilizando el programa modificado del ESTRIP. Los parámetros finales que se muestran en la tabla IV.7., fueron calculados utilizando un programa de regresión no lineal, el cual utiliza el algoritmo de Marquardt, empleando una computadora Hewlett - Packard 9816 serie 200.

b) Dosis múltiple

En la tabla IV.8., se muestran los valores individuales de concentración plasmática de Prazicuantel en el estado estacionario en función del tiempo, después de la administración de una dosis de 50 mg/kg/día durante tres días. Las gráficas correspondientes se muestran en la figura 4.5.

Tabla IV.8. Niveles plasmáticos de Prazicuantel en el estado estacionario durante la administración de 50 mg/kg/día.

Concentración en mcg/ml

Paciente	Día* 3			Día* 4			Día* 5		
	5:00	12:00	19:00	5:00	12:00	19:00	5:00	12:00	19:00
R.M	2.15	5.0	3.0	3.6	4.8	4.5	4.2	4.0	4.18
L.G.	1.3	3.2	3.5	-	3.4	3.2	2.7	2.87	2.85
C.P.	4.9	3.5	3.1	2.3	3.5	4.0	3.8	3.0	3.5
A.A.	3.9	2.4	4.0	5.3	2.6	2.7	3.5	2.5	3.0
M.T.	2.8	2.3	3.0	3.4	2.7	3.5	2.85	3.9	2.85
J.G.	1.6	3.0	4.2	3.8	4.3	4.5	4.5	4.9	4.8
L.A.	1.2	2.9	0.76	2.2	2.6	2.5	2.6	2.5	2.8
B.C.	1.8	2.2	1.8	2.1	3.2	2.9	2.5	2.5	2.7

\* Días de muestreo de acuerdo a los días especificados en el protocolo.

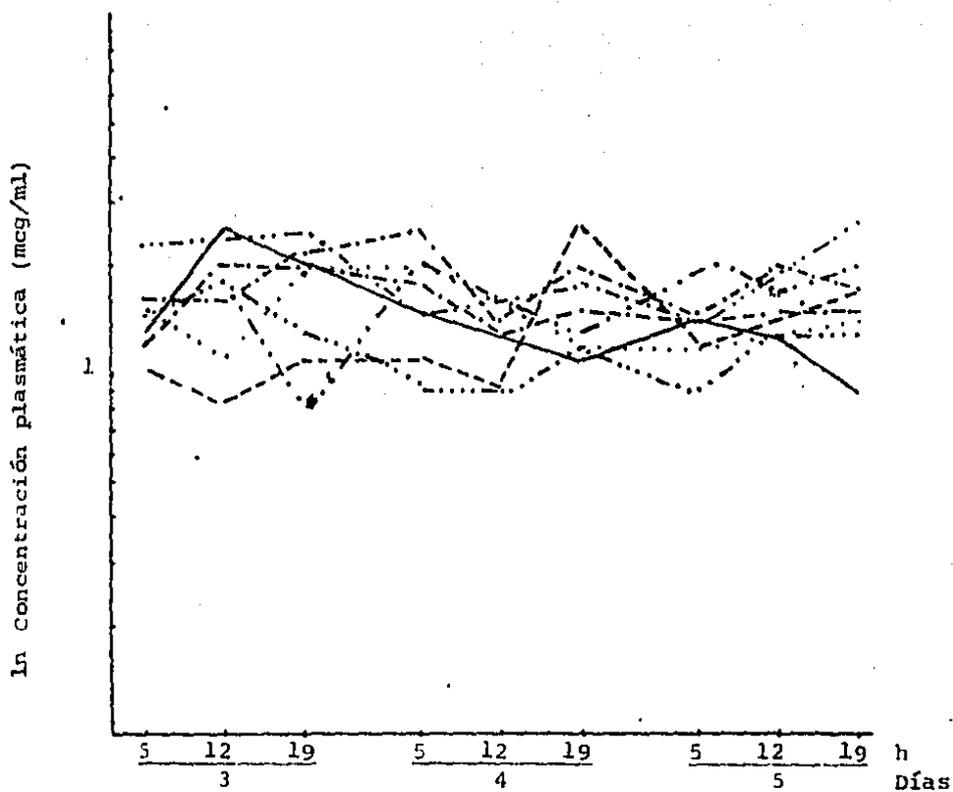


Figura 4.5. Concentraciones plasmáticas de Praziquantel en el estado estacionario después de la administración de 50 mg/k.j/día, durante 3 días.

#### 4.2.2. ESTUDIO 2: ADMINISTRACION DE PRAZICUANTEL Y DEXAMETAZONA

##### a) Dosis única

En la tabla IV.9., se presentan los valores individuales de concentración plasmática de Prazicuantel a los diferentes tiempos de muestreo después de la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona de acuerdo a los lineamientos descritos en la sección 3.7.1.2. En la tabla IV.9.1., se presentan estos mismos datos ajustados por un programa de regresión no lineal y sus gráficas correspondientes se presentan en la figura 4.6.

El modelo farmacocinético al cual se ajustan los datos obtenidos en esta parte del estudio, también fué modelo abierto de un compartimento con administración de primer orden.

Los criterios para la selección del modelo farmacocinético que se presentan en la tabla IV.10., y los estimados iniciales de los parámetros, se obtuvieron por medio del método de los residuos utilizando el programa modificado del ESTRIP, y los parámetros finales que se presentan en la tabla IV.11., se calcularon empleando un programa de regresión no lineal, el -

Tabla IV.9. Niveles plasmáticos de Prazicuantel después de la administración conjunta de Prazicuantel en dosis única de 50 mg/kg y Dexametazona en dosis divididas de 8mg/8 horas, iniciada desde un día antes.

tiempo (h)	Concentración (mcg/ml)									
	0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
Paciente										
R.M.	0.910	1.800	--	2.600	3.300	1.720	1.100	0.520	0.380	0.330
L.G.	0.250	0.620	1.000	1.600	2.000	1.000	0.450	0.360	0.280	--
C.P.	0.500	0.700	1.500	2.500	3.200	--	2.300	0.900	0.400	--
A.A.	0.500	0.800	1.250	1.800	2.500	1.500	1.000	0.820	0.600	0.480
M.T.	0.550	1.000	1.300	1.750	2.300	4.000	2.850	1.200	1.000	0.800
J.G.	--	1.800	2.300	3.000	4.100	4.500	--	1.800	1.200	0.900
L.A.	0.270	0.320		1.150	2.500	1.400	0.960	0.700	0.420	0.330
B.C.		0.550	0.800	1.100	2.500	4.000	2.660	1.850	1.000	0.800

Tabla IV.9.1. Niveles plasmáticos\* de Prazicuantel después de la administración conjunta de Prazicuantel en dosis única de 50 mg/kg y Dexametazona en dosis divididas de 8 mg/8 horas, iniciada desde un día antes.

		Concentración en mcg/ml									
tiempo	h	0.25	0.50	0.75	1.0	1.5	2.0	3.0	4.0	6.0	8.0
Paciente											
R.M		1.681	2.394	---	2.501	2.051	1.577	0.946	0.644	0.415	0.317
L.G.		0.602	0.945	1.229	1.198	1.183	1.075	0.812	0.593	0.310	---
C.P.		0.855	1.456	1.864	2.124	2.342	---	1.945	1.493	0.795	---
A.A.		0.729	1.158	1.397	1.516	1.562	1.489	1.259	1.037	0.695	0.465
M.T.		0.776	1.353	1.774	2.071	2.401	2.401	2.338	2.009	1.355	0.879
J.G.		---	2.228	2.801	3.149	3.418	3.370	---	2.410	1.567	1.009
L.A.		0.542	0.902	---	1.272	1.375	1.346	1.150	0.925	0.573	0.350
B.C.		---	1.144	1.533	1.828	2.203	2.375	2.369	2.148	1.576	1.094

\* valores de concentración plasmática ajustados utilizando un programa de regresión no lineal.

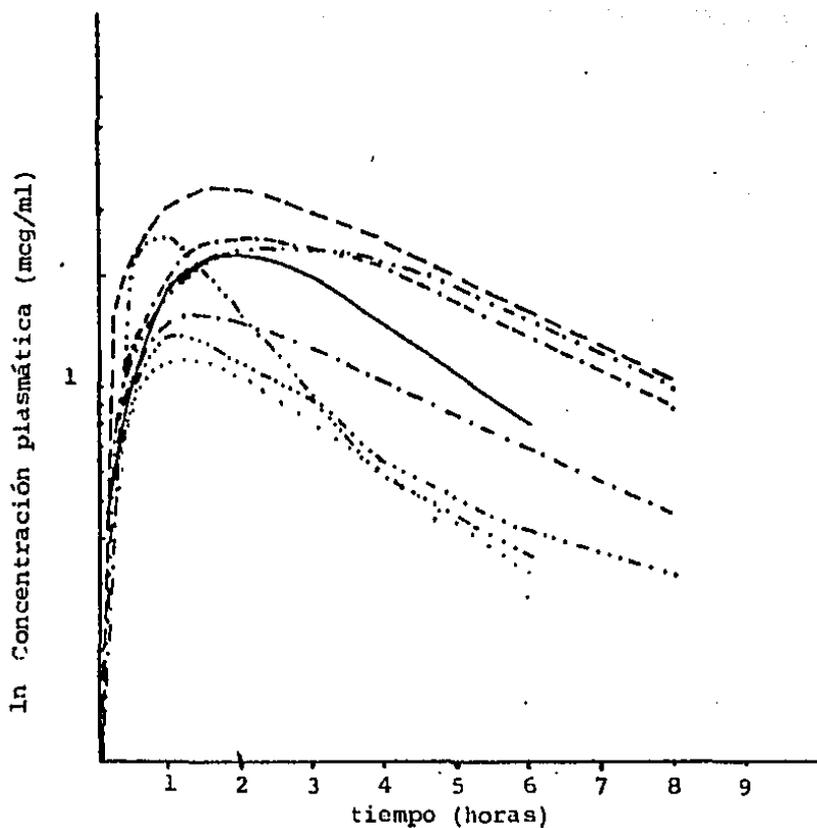


Figura 4.6. Niveles plasmáticos de Praziquantel después de la administración conjunta de 50 mg/kg de Praziquantel y - Dexametazona en dosis de 8mg/8 horas.

Tabla IV10. Criterios para la selección del modelo farmacocinético comparando modelo de uno y dos compartimentos con administración de primer orden, para el Estudio 2.

Paciente	CIA* <sub>1</sub>	CIA* <sub>2</sub>	F	Suma de cuadrados <sub>1</sub>	Suma de cuadrados <sub>2</sub>	Coefficiente de correlación <sub>1</sub>	Coefficiente de correlación <sub>2</sub>
R.M.	14.801	14.529	1.07 <sup>ns</sup>	1.974	1.288	0.878	0.922
L.G.	9.482	13.578	0.02 <sup>ns</sup>	1.160	1.171	0.789	0.786
C.P.	13.431			1.829		0.874	
A.A.	10.881	14.850	0.15 <sup>ns</sup>	1.299	1.227	0.811	0.823
M.T.	22.693	26.981	0.06 <sup>ns</sup>	3.803	3.904	0.799	0.792
J.G.	15.885	23.746	0.52 <sup>ns</sup>	2.402	3.688	0.895	0.833
L.A.	13.045	18.875	0.33 <sup>ns</sup>	1.656	1.989	0.779	0.726
B.C.	18.356	24.649	0.41 <sup>ns</sup>	2.817	3.543	0.858	0.817

\* CIA = criterio de información de Akaike

ns = no significativo

s = significativo

Tabla IV.11. Parámetros farmacocinéticos de Prazicuantel calculados por el método de los residuos, después de la administración conjunta de Prazicuantel en dosis única de 50 mg/kg y Dexametazona en dosis divididas de 8 mg/8 horas, para el Estudio 2.

Paciente	$k_{d1}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (kd) (h)	$k_{a1}$ (h <sup>-1</sup> )	$t_{1/2}$ (ka) (h)	$Cp_{m\acute{a}x}$ (mcg/ml)	$t_{m\acute{a}x}$ (h)	$ABC_{\infty}$ (h mcg ml <sup>-1</sup> )
R.M.	0.430	1.612	1.816	0.382	3.3	1.5	7.998
L.G.	0.326	2.124	1.741	0.398	2.05	1.5	4.056
C.P.	0.348	1.994	0.961	0.721	3.2	1.5	9.375
A.A.	0.201	3.450	1.806	0.384	2.5	1.5	7.535
M.T.	0.222	3.120	0.906	0.765	4.0	2.0	12.900
J.G.	0.221	3.140	1.316	0.527	4.5	2.0	16.500
L.A.	0.247	2.808	1.284	0.540	2.5	1.5	6.209
B.C.	0.195	3.548	0.740	0.936	4.0	2.0	13.166
$\bar{X}$	0.274	2.725	1.321	0.582	3.26	1.69	9.717
S	0.085	0.722	0.431	0.206	0.86	0.26	4.144

cual utiliza el algoritmo de Marquardt, en una computadora - Hewlett Packard 9816 serie 200.

b) Dosis múltiple

En la tabla IV.12., se muestran los valores individuales de concentración plasmática de Prazicuantel en el estado estacionario en función del tiempo, después de la administración de 50 mg/kg/día, conjuntamente con Dexametazona en dosis de 8 mg/8 horas. Las gráficas correspondientes se presentan en la figura 4.7.

Con el objeto de comparar los perfiles farmacocinéticos después de la dosis única de Prazicuantel del Estudio 1 y del Estudio 2, se calcularon los valores promedio de concentración plasmática del fármaco después de la administración de Prazicuantel solo, y después de la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona. Estos datos se presentan en la tabla IV.13., y las gráficas correspondientes en la figura 4.8.

En la tabla IV.14., se presentan los valores promedio de las concentraciones plasmáticas de Prazicuantel del estado es

Tabla IV.12. Niveles plasmáticos de Prazicuantel en el estado estacionario-después de la administración conjunta de Prazicuantel en dosis de 50 mg/kg/día y Dexametazona en dosis de 8mg/8 horas.

Paciente	Concentración en mcg/ml								
	Día* 10			Día* 11			Día* 12		
	5:00	12:00	19:00	5:00	12:00	19:00	5:00	12:00	19:00
R.M.	2.3	2.4	2.5	1.5	---	1.8	1.4	---	2.7
L.G.	1.5	1.1	2.0	2.0	---	1.2	1.2	1.3	1.4
C.P.	1.3	2.5	2.0	1.5	---	1.1	1.4	1.3	0.9
A.A.	1.6	1.6	2.2	2.5	1.4	2.0	1.5	2.0	1.7
M.T.	1.0	0.85	1.1	1.1	0.9	2.6	1.2	1.4	1.7
J.G.	1.2	2.0	2.0	1.8	1.3	1.5	1.4	1.5	1.5
L.A.	1.5	1.8	1.3	0.93	0.93	1.2	0.9	1.3	1.3
B.C.	2.5	2.0	0.8	1.7	1.5	1.3	2.0	1.7	2.0

\* Días de muestreo de acuerdo a los días especificados en el protocolo

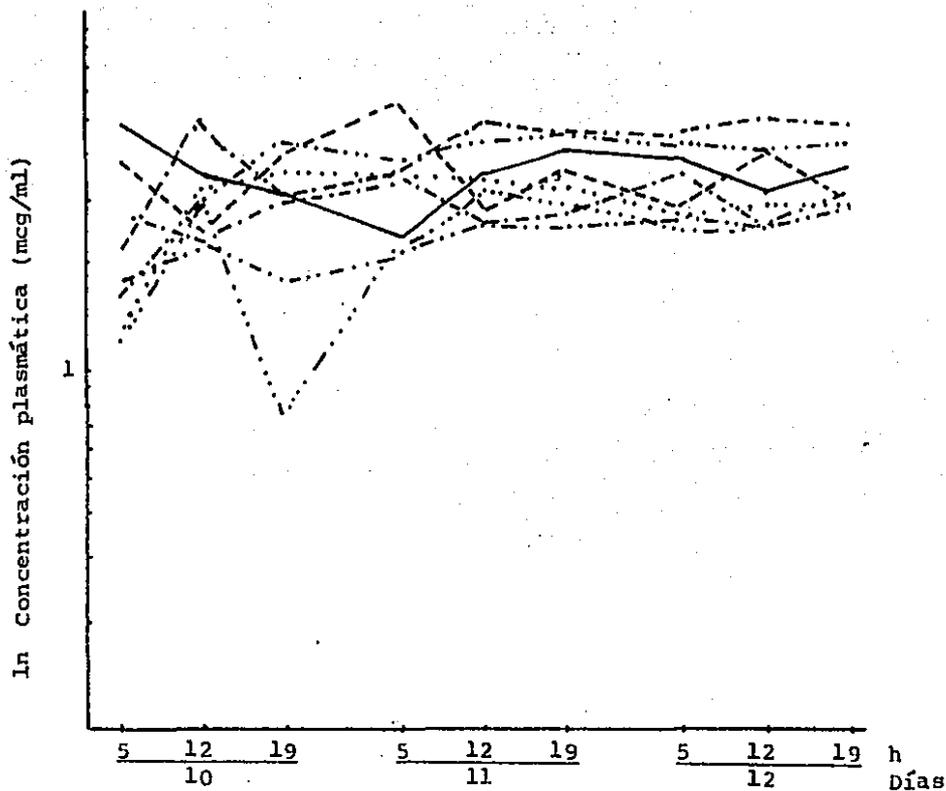


Figura 4.7. Concentraciones plasmáticas de Praziquantel en el estado estacionario después de la administración conjunta de 50 mg/kg/día de Praziquantel y Dexametazona en dosis de 8 mg/8 horas, durante 3 días.

Tabla IV.13

Concentración plasmática promedio de Prazicuantel después de la administración de una dosis única de 50 mg/kg.

Concentración plasmática promedio de Prazicuantel después de la administración conjunta de Prazicuantel de 50 mg/kg y 8 mg/8 horas de Dexametazona iniciada un día antes.

tiempo (h)	Cp (mcg/ml)	n*	EEM*	Cp (mcg/ml)	n*	EEM*
0.25	0.895	7	0.199	0.5	6	0.098
0.50	1.26	8	0.198	1.03	8	0.24
0.75	2.1	5	0.54	1.32	5	0.44
1.0	2.6	8	0.56	2.06	8	0.34
1.5	4.6	8	0.78	2.8	8	0.24
2.0	4.95	7	0.87	2.58	7	0.57
3.0	2.903	8	0.53	1.85	8	0.39
4.0	1.2	8	0.17	1.17	8	0.26
6.0	0.76	8	0.11	0.677	8	0.12
8.0	0.63	5	0.13	0.606	6	0.10

n\* = número de datos promediados

EEM\* = error estándar medio

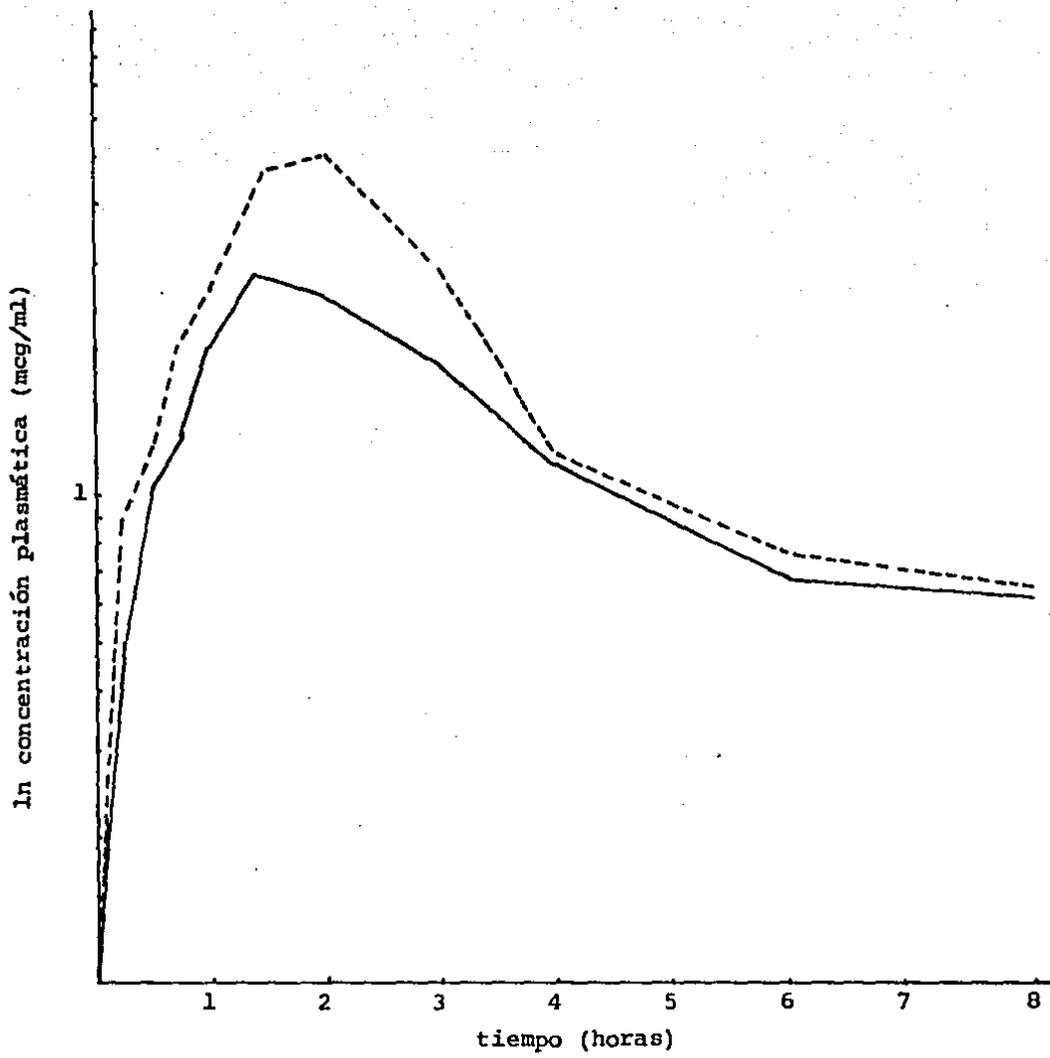


Figura IV.8. Gráficas promedio de concentración plasmática de Prazicuantel.

- tratamiento de Prazicuantel solo
- \_\_\_\_\_ tratamiento de Prazicuantel y Dexametazona

Tabla IV.14. Valores promedio de concentración plasmática de Prazicuantel en el estado estacionario después de la administración de 50 mg/kg de PZ (estudio 1) y después de la administración conjunta de 50 mg/kg de PZ y 8 mg/8 horas de Dexametazona (estudio 2)

Estudio 1					Estudio 2				
Día*	Hora de muestreo	Cp <sub>ss</sub> (mcg/ml)	n*	EEM*	Día*	Hora de muestreo	Cp <sub>ss</sub> (mcg/ml)	n*	EEM*
3	5:00	2.45	8	0.46	10	5:00	1.66	8	0.19
	12:00	3.06	8	0.32		12:00	1.78	8	0.21
	19:00	2.9	8	0.40		19:00	1.73	8	0.21
4	5:00	3.2	7	0.43	11	5:00	1.62	8	0.18
	12:00	3.26	8	0.32		12:00	1.2	5	0.12
	19:00	3.48	8	0.28		19:00	1.46	8	0.11
5	5:00	3.33	8	0.27	12	5:00	1.38	8	0.11
	12:00	3.2	8	0.31		12:00	1.5	7	0.10
	19:00	3.33	8	0.11		19:00	1.65	8	0.19

\* Día de muestreo de acuerdo a los días especificados en el protocolo

EEM\* = error estándar medio

n\* = número de pacientes con los cuales se promediaron los datos.

tacionario para el Estudio 1 y el Estudio 2. Las gráficas correspondientes se muestran en la figura 4.9.

#### 4.3. ANÁLISIS DE MOMENTOS ESTADÍSTICOS

Los momentos estadísticos han sido utilizados en la farmacocinética como un análisis modelo independiente, capaz de proporcionar información acerca del perfil farmacocinético de un fármaco, complementaria al análisis farmacocinético clásico.

En la tabla IV.15., se presentan los valores de los tiempos medios de residencia para cada paciente, utilizando para su cálculo el algoritmo numérico de trapezoides logarítmicos.

#### 4.4. CÁLCULO DEL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN

El análisis farmacocinético clásico no permite el cálculo del volumen de distribución a partir de datos plasmáticos después de una administración oral, sin embargo, para analizar la posibilidad de que existiera un cambio en el volumen de distribución entre el Estudio 1 y el Estudio 2, se procedió al cálculo de este volumen asumiendo que la biodisponibi

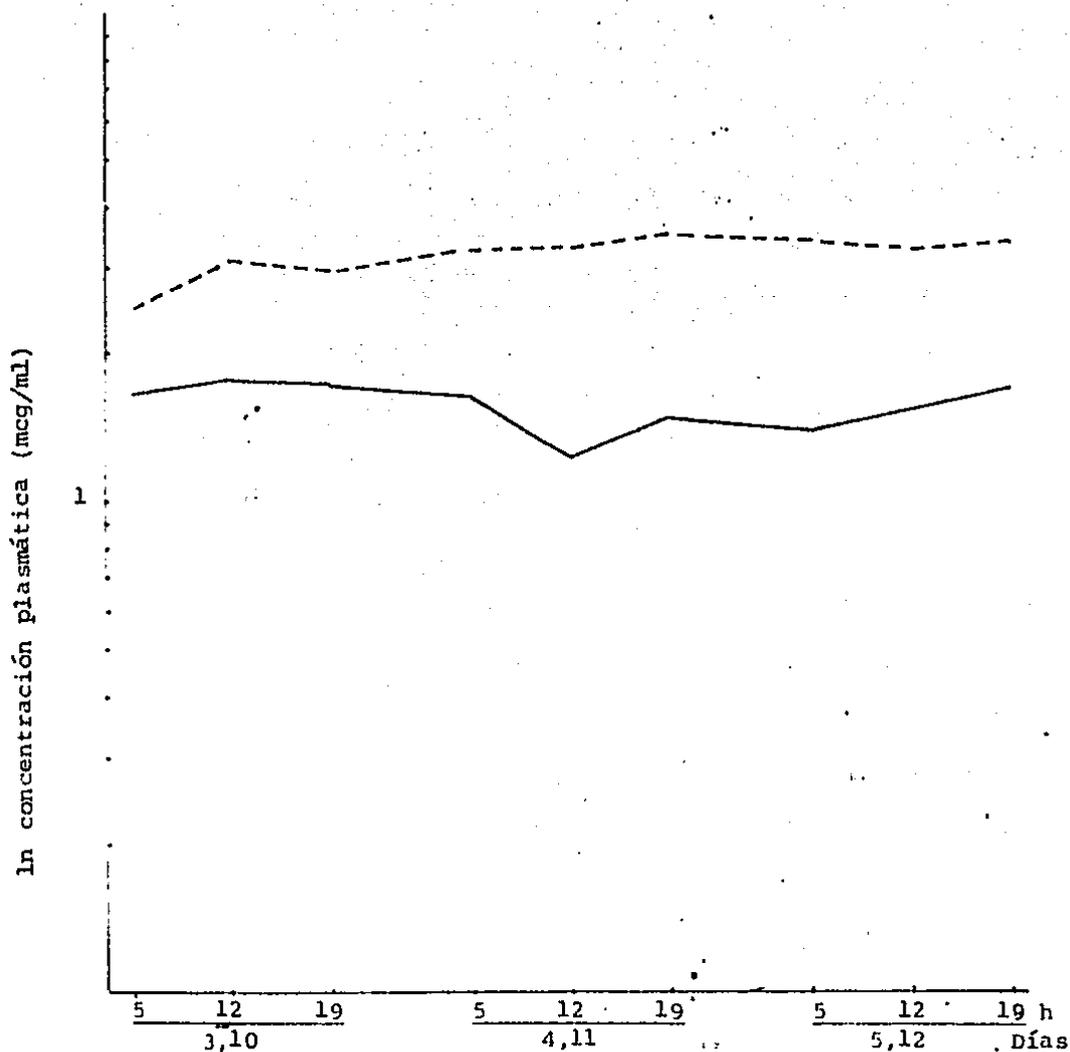


Figura IV.9. Gráficas promedio de la concentración plasmática de praziquantel en el estado estacionario.

- tratamiento de Praziquantel solo
- tratamiento de Praziquantel y Dexametazona

Tabla IV.5. Valores de tiempos medios de residencia calculados después de la administración de 50mg/kg (estudio 1) y después de la administración conjunta de 50 mg/kg de Prazicuantel y 8mg/6 horas de Dexametazona (estudio 2)

Paciente	Estudio 1 TMR (h)	Estudio 2 TMR (h)
R.M.	3.063	3.446
L.G.	2.212	2.251
C.P.	1.902	2.386
A.A.	3.102	3.481
M.T.	2.964	3.468
J.G.	2.763	3.288
L.A.	2.441	3.135
B.C.	2.977	3.778

lidad del prazicuantel es completa. Los resultados se presentan en la tabla IV.16.

por otra parte, se tiene conocimiento de un método desarrollado por Vaughan (91), el cual determina el valor del volumen de distribución en base a los momentos estadísticos, - más específicamente, con el tiempo medio de residencia. Este método es modelo y administración independiente y es aplicable a sistemas catenarios y a sistemas mamiliars. La ecuación desarrollada para determinar el volumen de distribución es:

$$Vd = \frac{TMR (D)}{ABC_0^{\infty}}$$

donde:

Vd = volumen de distribución

TMR = tiempo medio de residencia

D = dosis administrada (administración independiente)

ABC<sub>0</sub><sup>∞</sup> = área bajo la curva de tiempo cero a infinito

En la tabla IV.17., se presentan los volúmenes de distribución calculados por el método de Vaughan.

Tabla IV.16. Volumen aparente de distribución calculados después de la administración de 50 mg/kg de Prazicuantel (estudio 1) y después de la administración conjunta de 50 mg/kg de Prazicuantel y 8 mg/8 horas de Dexametazona. (estudio 2).

Paciente	Estudio 1		Estudio 2	
	<u>volumen de distribución</u>		<u>volumen de distribución</u>	
	lt	lt/kg	lt	lt/kg
R.M.	498.00	7.905	1131.92	17.967
L.G.	997.26	16.350	1683.15	27.593
C.P.	550.49	8.155	859.69	12.736
A.A.	604.01	9.438	1455.14	22.737
M.T.	328.40	7.298	608.62	13.525
J.G.	555.32	6.691	855.27	10.304
L.A.	636.78	10.613	1472.23	24.537
B.C.	703.72	10.053	924.60	13.209

Tabla IV.17. Volúmenes aparentes de distribución calculados por el método de Vaughan, después de la administración de 50 mg/kg de Prazicuantel (estudio 1) y después de la administración conjunta de 50 mg/kg de Prazicuantel y 8 mg/8horas de Dexametazona ( estudio 2).

Paciente	Estudio 1		Estudio 2	
	<u>volumen de distribución</u>		<u>volumen de distribución</u>	
	lt	lt/kg	lt	lt/kg
R.M.	436.433	6.927	1292.386	20.514
L.G.	1056.757	17.324	1664.941	27.294
C.P.	532.657	7.891	916.262	13.574
A.A.	624.928	9.765	1385.972	21.656
M.T.	452.858	10.064	645.227	14.338
J.G.	551.674	7.180	836.844	10.083
L.A.	695.948	11.599	1514.616	25.244
B.C.	787.569	11.251	1032.895	18.985

Para determinar si existían diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros del Estudio 1 y del Estudio 2, se aplicó la prueba no paramétrica de U de Mann Whitney (69), la cual fué elegida para el análisis de estos resultados debido a que el número de datos con los cuales se contaba era pequeño.

## **ANALISIS DE RESULTADOS**

## 5.1. VALIDACION DEL METODO ANALITICO

### a) Linearidad

De los resultados obtenidos en la tabla IV.1., puede observarse que los coeficientes de correlación son adecuados, con un promedio de 0.9992 a un nivel de significancia menor de 0.0005, lo cual indica que el método es lineal en un rango de concentraciones de 0.25 a 10 mcg/ml. Los valores promedio de pendiente e intercepto son de 0.6633 y 0.02298, respectivamente.

### b) Repetibilidad

En la tabla IV.2., se puede observar que en general, los coeficientes de variación entre las diferentes concentraciones son aceptables.

Para evaluar la repetibilidad del método analítico en el mismo día, se efectuó un análisis de varianza con un criterio de clasificación utilizando los resultados de la tabla IV.2. En la tabla V.1., se presentan los resultados obtenidos, en la que se observa que el método es repetible el mismo día.

Tabla V.1. Análisis de varianza para determinar la repetibilidad del método analítico.

Día 1

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	F tablas
curva	2	43.630	21.815	0.1836	3.55 <sup>ns</sup>
error	18	2138.763	118.820		
total	20	2182.393			

Día 2

Fuente de variación	Grados de libertad	Suma de cuadrados	Cuadrado medio	F calculada	F tablas
curva	2	391.639	195.819	1.8633	3.55 <sup>ns</sup>
error	18	1891.683	105.094		
total	20	2283.321			

ns = no significativo  
s = significativo

La repetibilidad del método analítico en diferentes días (tabla IV.3.), presentó un coeficiente de variación máximo de 13.67% para la concentración de 0.5 mcg/ml, por lo que se consideró necesario realizar una curva de calibración cada día de trabajo.

c) Exactitud

Con el fin de determinar la exactitud del método analítico se construyó un intervalo con el 95% de confianza alrededor del valor promedio de extracción. En la tabla IV.3., se presentan los resultados, encontrando un intervalo de 79.79 a 82.21%, por lo cual se consideró que el método era adecuado para los fines de este estudio.

d) Selectividad

De acuerdo a los cromatogramas obtenidos (figuras 4.2., y 4.3.), se puede observar que la selectividad del método analítico es buena ya que no se registran componentes endógenos del plasma que interfieran con la determinación del Praziquantel.

## 5.2. ESTUDIO FARMACOCINETICO

### 5.2.1. SELECCION DEL MODELO FARMACOCINETICO

Para la selección del modelo farmacocinético se tomaron en cuenta: el criterio de información de Akaike (89), la prueba estadística F (90), la suma de cuadrados de las desviaciones y el coeficiente de correlación (r). De estos datos, presentados en las tablas IV.5., y IV.9., se puede observar que el modelo farmacocinético al que se ajusta el Prazicuan-  
tel, tanto para el Estudio 1 como para el Estudio 2, es modelo abierto de un compartimento con administración de primer orden. Puede apreciarse que la prueba F no es significativa al comparar los modelos de uno y dos compartimentos, esto es, no es justificable el aumento de parámetros en el modelo. Al utilizar el criterio de información de Akaike se obtiene el mismo resultado, ya que el valor de Akaike es más pequeño para el modelo abierto de un compartimento. La suma de cuadrados y el coeficiente de correlación de tres pacientes: C.P. del estudio 1, L.G. y A.A. del Estudio 2, muestran que es mejor el modelo abierto de dos compartimentos, pero el criterio de Akaike y la prueba de F nos indican que el aumento

de parámetros no es significativo.

### 5.2.2. PARAMETROS DE INTRODUCCION

En la literatura no existen reportes del valor de la constante de velocidad de absorción del prazicuantel. Los resultados de este estudio indican que la absorción del fármaco es muy rápida, con una constante de velocidad de absorción promedio de  $1.15 \text{ h}^{-1}$  para el Estudio 1 y de  $1.32 \text{ h}^{-1}$  para el Estudio 2. El tiempo de vida media de absorción promedio es de 0.66 horas para el Estudio 1 y de 0.58 horas para el Estudio 2.

Al analizar los valores de la constante de velocidad de absorción y el tiempo de vida media de absorción (tablas IV.6., y IV.10.), se observa que existen pequeñas diferencias tanto de paciente a paciente como del Estudio 1 al Estudio 2, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas de acuerdo al análisis de U de Mann Whitney que se presenta en la tabla V.2.

Los valores de  $ABC_{\infty}^{\circ}$  calculados para el estudio 1 y para el Estudio 2 son más grandes que los reportados en la literatura

Tabla V.2. prueba de U de Mann Whitney ( $\alpha = 0.05$ ), para contrastar las diferencias entre los parámetros de introducción del Estudio 1 y el Estudio 2.

Estudio 1	$k_a$ ( $h^{-1}$ )	$t_{1/2}$ ( $k_a$ ) (h)	$ABC_{\infty}$ (h mcg ml $^{-1}$ )
Administración de PZ			
valores mínimos y máximos (n=8)	0.729-1.885	0.368-0.966	6.279-21.051
Estudio 2			
Administración de Pz y Dexametazona			
valores mínimos y máximos (n=8)	0.740-1.816	0.336-0.936	4.056-16.500
U calculada	26	26	15
probabilidad	0.287	0.287	0.041
Decisión	ns	ns	s

ns = no significativo

s = significativo

tura (46,62), en los cuales utilizaron dosis de 50 mg/kg y de 20 mg/kg cada cuatro horas. Las diferencias encontradas entre los valores de este estudio y los reportados, podrían deberse a que los investigadores realizaron sus estudios con voluntarios sanos y mujeres lactantes y en ambos casos el Prazicuantel se administró con alimentos, lo cual puede disminuir la cantidad de fármaco total que entra al organismo.

Los valores de  $ABC_0$  del Estudio 1 son más grandes que los encontrados en el Estudio 2. Estas diferencias son estadísticamente significativas de acuerdo al análisis de U de Mann Whitney presentado en la tabla V.2.

### 5.2.3. PARAMETROS DE DISTRIBUCION

Los resultados de concentración plasmática máxima de este estudio están en el rango de 3.9 a 8.7 mcg/ml, que comparados con los de la literatura son mucho más grandes, ya que se reportan valores máximos de 1.9 mcg/ml bajo dosis de 50 mg/kg y 20 mg/kg cada 4 horas (62). Estas diferencias son grandes pero considerando la alta liposolubilidad del Prazicuantel, la administración de este fármaco con alimentos tal y como se lleva a cabo en estos estudios es un factor impor-

tante para la absorción del Prazicuantel.

Cuando se administra Prazicuantel solo, las concentraciones plasmáticas máximas de Prazicuantel son más grandes que cuando se administra Prazicuantel con Dexametazona. La prueba de U de Mann Whitney muestra que estas diferencias son estadísticamente significativas. En la tabla V.3., se presenta el análisis estadístico de estos datos.

Los valores de  $t_{\max}$  tanto del Estudio 1 como del Estudio 2 van de 1.5 a 2.0 horas, los cuales se encuentran dentro del rango reportado en la literatura (1.08 a 1.72 horas) (46). Por tanto, no existen diferencias entre los valores de este estudio y los de la literatura, ni entre los del Estudio 1 y el Estudio 2.

En la tabla V.4., se contrastan los valores de las concentraciones plasmáticas de Prazicuantel para cada uno de los tiempos de muestreo tanto para el Estudio 1 como para el Estudio 2. Al efectuar el análisis estadístico se encontraron diferencias significativas para los tiempos 1.5 y 2.0 horas - lo cual se corrobora por el análisis estadístico de  $Cp_{\max}$ .

Tabla V.3. Prueba de U de Mann Whitney ( $\alpha = 0.05$ ) para comparar los valores de los parámetros de distribución.

	Cp máx (mcg/ml)	t máx (h)
<b>Estudio 1</b>		
Administración de Pz		
valores mínimos y máximos (n=8)	3.9-8.7	1.5-2.0
<b>Estudio 2</b>		
Administración de Pz y Dexametazona		
valores mínimos y máximos (n=8)	2.05-4.5	1.5-2.0
U calculada	3	25
probabilidad	0.001	0.253
Decisión	s	ns

ns = no significativo

s = significativo

Tabla V.4. prueba de U de Mann Whitney ( $\alpha=0.05$ ) para contrastar las diferencias en las concentraciones plasmáticas de Prazicuantel del Estudio 1 y el Estudio 2.

tiempo (h)	Estudio 1	Estudio 2	Probabilidad
	Cp (mcg/ml) (valores mínimos y máximos)	Cp (mcg/ml) (valores mínimos y máximos)	
0.25	0.35-1.4	0.25-0.91	0.053 ns
0.50	0.75-2.2	0.32-1.80	0.097 ns
0.75	1.10-4.0	0.80-2.3	0.111 ns
1.0	1.00-6.1	1.10-3.0	0.323 ns
1.5	2.50-8.7	2.05-4.1	0.019 s
2.0	1.90-8.5	1.00-4.5	0.027 s
3.0	0.58-4.5	0.45-2.85	0.116 ns
4.0	0.55-1.7	0.30-1.8	0.323 ns
6.0	0.37-1.13	0.28-1.2	0.287 ns
8.0	0.20-0.9	0.33-0.9	0.331 ns

ns = no significativo

s = significativo

#### 5.2.4. PARAMETROS DE ELIMINACION

La eliminación del Prazicuantel del organismo es muy rápida, en la literatura se reportan valores de tiempo de vida media de eliminación de 1.0 a 1.5 horas, los cuales comparados con los obtenidos en este estudio, son un poco más pequeños ya que se encontraron valores de 1.61 a 3.54 horas.

Analizando las constantes de velocidad de eliminación y los tiempos de vida media de eliminación mostrados en las tablas IV.6. y IV.10., se observa que existen pequeñas diferencias tanto de paciente a paciente como del Estudio 1 al Estudio 2, sin embargo, estas diferencias no son estadísticamente significativas de acuerdo al análisis mostrado en la tabla V.5.

Al comparar los parámetros farmacocinéticos individuales obtenidos después de la administración de Prazicuantel y después de la administración de Prazicuantel y Dexametazona, se puede observar que tanto la absorción como la eliminación no se ven afectadas por la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona, en cambio el  $ABC_0^{\infty}$  y la  $Cp_{\text{máx}}$  tienen

Tabla v.5. Prueba de U de Mann Whitney ( $\alpha=0.05$ ) para contrastar las diferencias en los parámetros de eliminación.

	kd (h <sup>-1</sup> )	t ½ (kd) (h)
Estudio 1 Administración de Pz		
valores mínimos y máximos (n=8)	0.249-0.396	1.748-2.776
Estudio 2 Administración de PZ y Dexametazona		
valores mínimos y máximos (n=8)	0.195-0.429	1.612-3.548
U calculada	18	18
probabilidad	0.08	0.08
Decisión	ns	ns

ns = no significativo

s = significativo

valores más pequeños en el Estudio 2 y esta diferencia es estadísticamente significativa.

La disminución de los valores de  $Cp_{\text{máx}}$  y del  $ABC_0^{\infty}$ , podría explicarse por un aumento del metabolismo, esto es, algunos autores (13,27,41,50) reportan que la Dexametazona aumenta la síntesis de algunas enzimas hepáticas que intervienen en la formación de glucosa, así mismo se ve aumentada la síntesis de la triptofano oxidasa, la tirosina amino transferasa (84). Este aumento de la actividad enzimática del hígado podría provocar que el Prazicantel se metabolizara más rápidamente, en tal caso, la constante de velocidad de eliminación debería ser más grande para el Estudio 2 ya que esta constante es aditiva.

$$k_d = k_m + k_s + k_r \dots\dots\dots$$

donde:

- $k_d$  = constante de velocidad de eliminación global
- $k_m$  = constante de velocidad de eliminación metabólica
- $k_s$  = constante de velocidad de eliminación salival
- $k_r$  = constante de velocidad de eliminación renal

Sin embargo, no existen diferencias entre el Estudio 1 y

el Estudio 2 de acuerdo al análisis estadístico realizado para  $k_d$ . Podría entonces pensarse en un posible mecanismo de compensación en las constantes de velocidad de eliminación individuales, de tal forma, que no se vea afectada la constante de velocidad de eliminación global.

Otra posible explicación de la disminución de  $C_p$   $_{m\acute{a}x}$  y del  $ABC$   $^{\infty}$  en el Estudio 2, es que la distribución del Prazicuantel se vea afectada por la administración conjunta de la Dexametazona.

En la tabla IV.14., se observa que los valores del volumen de distribución obtenidos, son extremadamente grandes, lo que indica que el Prazicuantel se distribuye a tejidos profundos del organismo, esto es de esperar ya que el Prazicuantel tiene que llegar a cerebro y por tanto debe atravesar varias barreras antes de llegar a su sitio de acción, sin embargo, el Prazicuantel tiene una velocidad de eliminación muy rápida, ya que la unión del Prazicuantel a los tejidos del organismo no es fuerte (12,32,46,56). Algunos autores (67) reportan que el volumen de distribución puede cambiar dependiendo de la composición corporal del organismo. La Dexametazona movi

liza grasas y proteínas de diferentes lugares del cuerpo promoviendo la formación de glucógeno, ésta puede ser una razón para que los volúmenes de distribución del Estudio 2 sean más grandes que los obtenidos en el Estudio 1 (tabla IV.13).

Si el volumen de distribución sufre un aumento en el Estudio 2 la constante de velocidad de eliminación también debería ser más grande, sin embargo, esto no es así por tanto es posible que la depuración del Prazicuantel podría verse aumentada.

Los valores de  $C_p$  en el estado estacionario para el min Estudio 2 son más pequeños que los obtenidos en el Estudio 1. Esta diferencia es estadísticamente significativa de acuerdo al análisis de U de Mann Whitney presentado en la tabla V.6.

#### 5.2.5. TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA

Al efectuar en análisis de momentos estadísticos a los resultados de concentración plasmática de Prazicuantel en función del tiempo, se encontró que los tiempos medios de resi-dencia son más grandes para el Estudio 2, esto es, el fármaco permanece más tiempo en el organismo cuando se administran --

Tabla V.6. Prueba de U de Mann Whitney para contrastar las diferencias de concentración plasmática mínima en el estado estacionario.

	ss CP <sub>min</sub>
Estudio 1	
valores mínimos y máximos (n=9)	2.45-3.48
Estudio 2	
valores mínimos y máximos (n=9)	1.20-1.78
U calculada	21
U crítica	29
Decisión	s

ns = no significativo

s = significativo

conjuntamente Prazicuantel y Dexametazona. El análisis estadístico de los tiempos medios de residencia muestra que las diferencias son significativas al aplicar la prueba de U de Mann Whitney, estos datos se presentan en la tabla V.7.

Por otra parte, estudios de farmacocinética realizados en humanos por Patzchke, reportan que el Prazicuantel se ajusta a un modelo abierto de un compartimento después de una administración de primer orden, esto concuerda con los resultados obtenidos en este estudio, sin embargo, en conejos después de una administración oral o intravenosa el Prazicuantel se ajusta a modelo abierto de dos compartimentos. Es posible entonces, que el Prazicuantel se ajuste a un modelo abierto de dos compartimentos, pero debido a que tal vez la fase de distribución sea muy rápida no pueda observarse después de una administración de primer orden.

En base a todo lo anteriormente mencionado, es muy importante conocer los niveles plasmáticos terapéuticos del Prazicuantel, ya que el efecto que tiene la Dexametazona al disminuir los niveles plasmáticos de Prazicuantel y el área bajo la curva de tiempo cero a infinito puede ocasionar fallas te-

Tabla V.7. Prueba de U de Mann Whitney ( $\alpha=0.05$ ) para contrastar las diferencias en los tiempos medios de residencia (TMR), del Estudio 1 y del Estudio 2.

	TMR
Estudio 1	
valores mínimos y máximos (n=8)	1.902-3.103
Estudio 2	
valores mínimos y máximos (n=8)	2.251-3.481
U calculada	12
probabilidad	0.019
Decisión	s

ns = no significativo

s = significativo

rapeúticas de graves consecuencias. Tal vez, ésta sea la razón por lo que existen reportes que indican que el Praziquantel no es efectivo.

## CONCLUSIONES

El método analítico utilizado presentó linealidad, re-  
petibilidad y especificidad, por lo que se consideró adecua-  
do para los objetivos de este estudio.

La farmacocinética del Prazicuantel se ajustó a un mo-  
delo abierto de un compartimento con administración de pri-  
mer orden.

La absorción del Prazicuantel es muy rápida, con un -  
tiempo de vida media promedio de 0.661 horas.

Las concentraciones plasmáticas máximas determinadas-  
en este estudio se encontraron entre 3.9 y 8.7 mcg/ml, lo-  
cual indica que existe una gran variabilidad interindivi-  
dual en la población estudiada.

Las áreas bajo la curva de tiempo cero a infinito fluc-  
tuaron en un rango de 6.279 a 21.051 mcg h ml<sup>-1</sup>.

El volumen de distribución determinado como un estima-  
do inicial es muy grande, con un rango de 6.69 a 16.35 l/kg.

La eliminación del Prazicuantel es muy rápida, con un-  
tiempo de vida media promedio de 2.364 horas.

En la administración conjunta de Prazicuantel y Dexametazona no se observaron cambios en la velocidad de absorción ni en la velocidad de eliminación.

El volumen de distribución al administrar conjuntamente Prazicuantel y Dexametazona fué más grande que el determinado al administrar Prazicuantel solo.

Se presentó una disminución en las concentraciones plasmáticas máximas, en las concentraciones plasmáticas del estado estacionario y en el área bajo la curva de tiempo - cero a infinito al administrar conjuntamente Prazicuantel y Dexametazona. Lo cual se explica por un aumento del metabolismo o bien por un aumento del volumen de distribución.

Esta disminución en las concentraciones plasmáticas podría ocasionar que el efecto terapéutico no fuera el adecuado, sin embargo, hasta la fecha no se ha establecido el índice terapéutico para este fármaco, por lo cual sería conveniente realizar estudios de eficacia para determinar si los niveles plasmáticos obtenidos al administrar Prazicuantel y Dexametazona tienen el efecto terapéutico deseado.

## **BIBLIOGRAFIA**

- 1.- Andersen L. G., Am. J. Vet. Res., 39, 1861 (1978).
- 2.- Andrews P., Thomas H., J. Parasitol., 66 (6), 920 (1980).
- 3.- Andrews P., Thomas H., Arzneim-Forsch/Drug Res., 31, 538 - (1981).
- 4.- Augusto B. A., Rev. Centro Ciencias Purais, 10 (2), 161 - (1980).
- 5.- Barnes R. P., In vitro, 9 (4), 230 (1974).
- 6.- Bell R. D., British Medical Journal, 289 (6), 857 (1984).
- 7.- Biagi F., Márquez H., Gaceta Médica Mexicana, 103, 230 - (1982).
- 8.- Billings C. P., Cancer Research, 42, 2692 (1982).
- 9.- Boland E. W., Ann Rheum. Dis., 17. 376 (1958).
- 10.- Botero & Castaño, American Journal Trop. Med. Hyg., 31, - 810 (1982).
- 11.- Bowman W. C., Farmacología; Bases bioquímicas y patológicas 2a edición, Interamericana, México (1984).
- 12.- Brossi A., Heterocycles, 11, 521 (1978).
- 13.- Brunner P. P., Fortsh Med., 92 (9), 389 (1974).
- 14.- Buhring K. U., European J. of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 3, 179 (1978).
- 15.- Bylund G., Bol. Chile Parasit., 32, 7 (1977).
- 16.- Castillo del Rio M. C., Tesis; Evaluación de métodos analí

ticos para cuantificar prazicuantel en fluidos biológicos, -  
Universidad Nacional Autónoma de México (unidad Cuautitlán  
Izcalli) (1984).

- 17.- Chavarría M., Especialidades Veterinarias, 1, 160 (1979).
- 18.- Chubb J. M., Journal of Pharmacol. and Exp. Ther., 207,  
284 (1978).
- 19.- Ciferri F., N. Eng. J. Med., 311, 733 (1984).
- 20.- Coles G. C., Journal of Helminthology, 53, 31 (1979).
- 21.- Davis A., Bulletin of the World Health Organization, 57,  
767 (1979).
- 22.- Davis A., Bulletin of the World Health Organization, 57,  
773 (1979).
- 23.- De Ghetaldi L. D., Annals of Internal Medicine, 99, 179  
(1983).
- 24.- Divakaran P., Endocrinology, 98, 1550 (1976).
- 25.- Diekmann H. W., European Journal of Drug Metabolism and  
Pharmacokinetics, 2, 107 (1976).
- 26.- Diekmann H. W., European Journal of Drug Metabolism and  
Pharmacokinetics, 3, 139 (1979).
- 27.- Elliot P., Biochem. J., 125, 106 (1971).
- 28.- Feng Z., Environ. Mutagenesis, 30, 390 (1981).

- 29.- Fetterer H. R., European J. of Pharmacology, 64, 31 - (1980).
- 30.- Flisser A., Bulletin of the World Health Organization, 57, 839 (1979).
- 31.- Flowrey K., Analytical Profiles of Drug Substances, volumen 2, Academic Press, New York and London (1973).
- 32.- Frohberg H., Salud Pública de México, 24, 605 (1982).
- 33.- Galindo V., Salud Pública de México, 24, 679 (1982).
- 34.- Gemmell M. A., Research in Veterinary Science, 29, 131 (1980).
- 35.- Groll E., Boletín Chileno de Parasitología, 36, 29 - (1981).
- 36.- Goodman G. A., Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica, 6a edición, Editorial Panamericana, Buenos Aires - (1982).
- 37.- Han-Jong R., Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 75, 27 (1981).
- 38.- Harris D. M., Med. J. Suppl., 51, suppl. 4, 20 (1975).
- 39.- Ishizaki T., Bulletin of the World Health Organization, 57, 787 (1979).
- 40.- Katz N., Bulletin of the World Health Organization, 57, 781 (1979).

- 41.- Kikuchi T., Okayama Igakkai Zasshi, 86, 553 (1974).
- 42.- Kim A. R., Journal of Parasitology, 67, 20 (1981).
- 43.- Kohler P., Molecular Pharmacology, 14, 155 (1978).
- 44.- Mazzotti L., Rev. Inst. Salubridad y Enf. Trop., 13, 208 (1953).
- 45.- Leblank R. Neurosurgery, 18, 419 (1986).
- 46.- Leopold G., Europ. J. Clin. Pharmacol., 14, 281 (1978).
- 47.- Lombardo L., Gaceta Médica de México, 118, 1 (1982).
- 48.- Lukacs J., J. Parasitol., 66 (3), 424 (1980).
- 49.- Mader E. E., Pharmaceutical and Chemical Synonyms pág. 407, Excerpta Medica, 7a edición (1983).
- 50.- Maidanova N. V., Vop Med. Khim., 19, 389 (1973).
- 51.- Marshall I., Annals of Tropical Medicine and Parasitology, 75, 115 (1982).
- 52.- Martindale W., Martindale The Extra Pharmacopoeia 27a. edición, The Pharmaceutical Press, Londres 1977.
- 53.- Mc. Mahon J. E., British Medical Journal, 2, 1396 (1979).
- 54.- Novack M., J. of Parasitology, 63, 949 (1977).
- 55.- Olefsky J. M., J. of Clinical Investigation, 56, 1499 (1975).
- 56.- Patzchke K., European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 3, 149 (1979).

- 57.- Pellegrino J., Parasitenk, 52, 151 (1977).
- 58.- Pintip R., Life Sciences, 32, 2529 (1983).
- 59.- Percy A. K., Pediatrics, 66, 967 (1980).
- 60.- Puig S. M., Salud Pública de México, 24, 649 (1982).
- 61.- Putter J., European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 4, 193 (1976).
- 62.- Putter J., European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, 3, 143 (1979).
- 63.- Robles C., Gaceta Médica Mexicana, 116, 65 (1980).
- 64.- Robles C., Gaceta Médica Mexicana, 117, 355 (1982).
- 65.- Robles C., Salud Pública de México, 24, 599 (1982).
- 66.- Rouso C., Schweiz Med Wschr., 89, 405 (1959).
- 67.- Rowland M., Clinical Pharmacokinetics, Lea & Febiger, Philadelphia E. U., (1980).
- 68.- Rubens A., Sem. Hop. Paris, 35, 2441 (1959).
- 69.- Didney S., Estadística no paramétrica, 7a edición, Editorial Trillas, México D. F., (1982).
- 70.- Santos A., Bulletin of the World Health Organization, 57, 793 (1979).
- 71.- Seed L. J., Mutagenesis and Teratogenesis 2505
- 72.- Seubert J., Experientia, 13, 1036 (1977).

- 73.- Slater D. H., Lancet, 21, 173 (1959).
- 74.- Slomianski R., Información Científica y Tecnológica, 4,  
31 (1982).
- 75.- Sotelo J., The New England Journal of Medicine, 310, -  
1001 (1984).
- 76.- Sotelo J., Neurology, 35, 752 (1985).
- 77.- Steiner K., European Journal of Drug Metabolism and Phar-  
macokinetics, 2, 85 (1976).
- 78.- Steiner K., European Journal of Drug Metabolism and Phar-  
macokinetics, 2, 97 (1976).
- 79.- Takur S. A., Experimental Parasitology, 47, 131 (1979).
- 80.- Terada M., Experientia, 38, 349 (1982).
- 81.- Thomas H., Boletín Chileno de Parasitología, 32, 2 (1977).
- 82.- Thomas H., Research in Veterinary Science, 24, 20 (1978).
- 83.- Thomas H., Am. J. Trop. Med. Hyg., 31, 4 (1982).
- 84.- Voight J., Archives of Biochemistry and Biophysics, 191,  
101 (1978).
- 85.- Williams K., Biomedicina y Salud, 3, marzo (1986).
- 86.- Wolfromm R., Sem Hop. Paris, 35, 1730 (1959).
- 87.- Xiao Shu-Hua, J. of Chromatography, 275, 127 (1983).
- 88.- Trujillo V., Archivos de Investigación Médica, 12, 15 -  
(1981).

- 89.- Yamaoka K., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 6, 165 (1978).
- 90.- Boxwbnbaum H. G., Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 2, 123 (1974).
- 91.- Vaughan D. P., Journal of Pharmaceutical Scinces, 69(1), 57 (1980).
- 92.- Gao Hongtei, Yaowu Fenxi Zazhi, 4,144 (1984).