BASES FARMACOLÓGICAS DEL TRATAMIENTO QUÍMICO DE LA ECHINOCOCCOSIS QUÍSTICA: VENTAJAS Y LIMITACIONES

Dr. Luis I. Alvarez

Laboratorio de Farmacología,
Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN),
CONICET, Facultad de Ciencias Veterinarias, UNCPBA.
Campus Universitario, 7000 Tandil, Argentina.

Quimioterapia

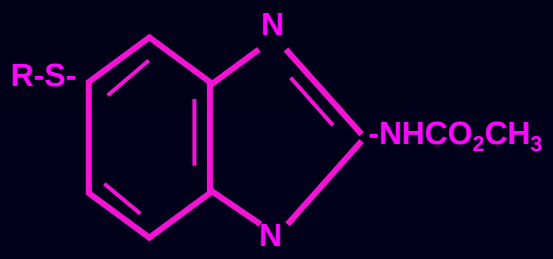
↓

BENZIMIDAZOLES

ALBENDAZOLE

MEBENDAZOLE

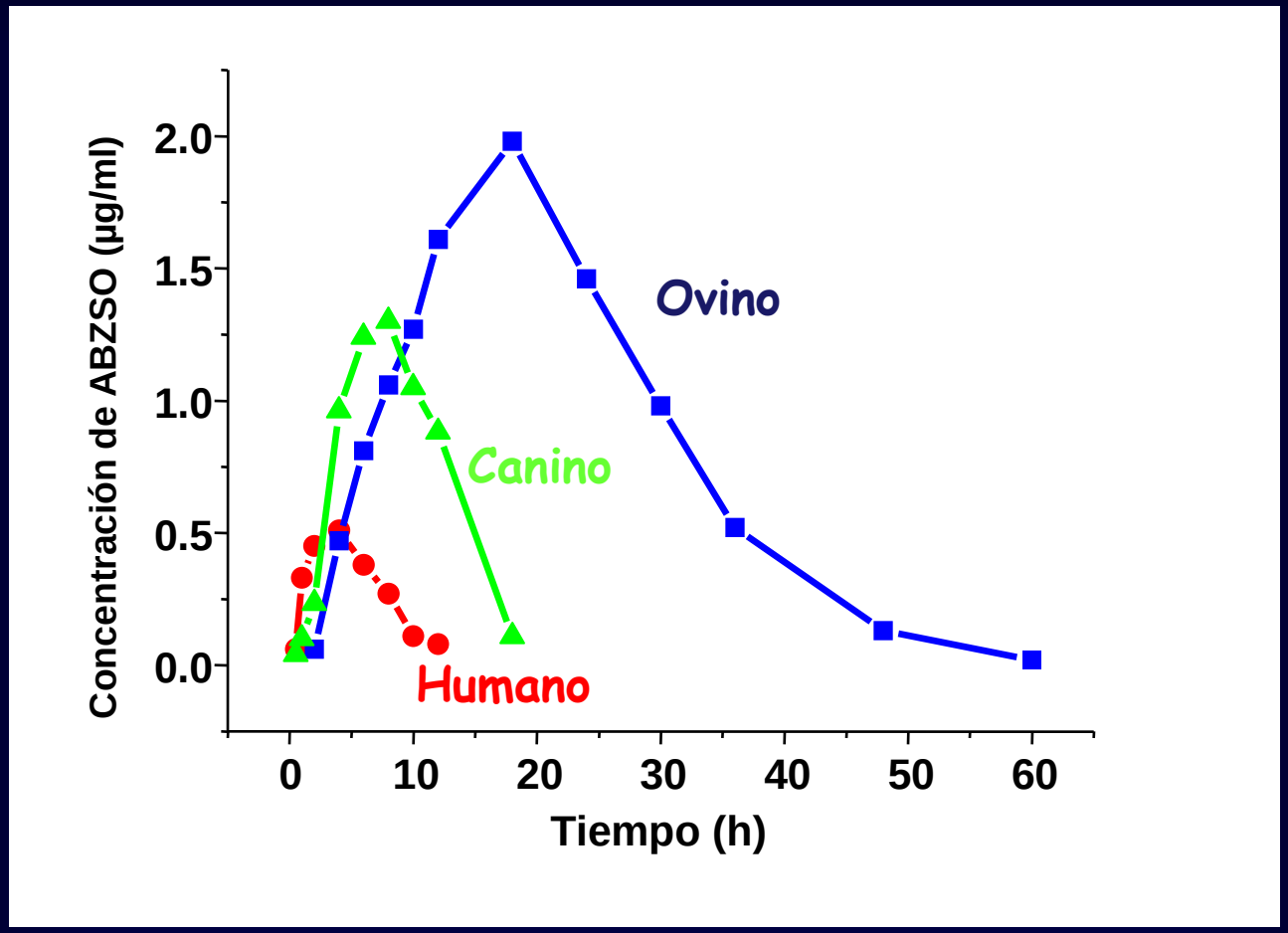
FLUBENDAZOLE



BENZIMIDAZOLES

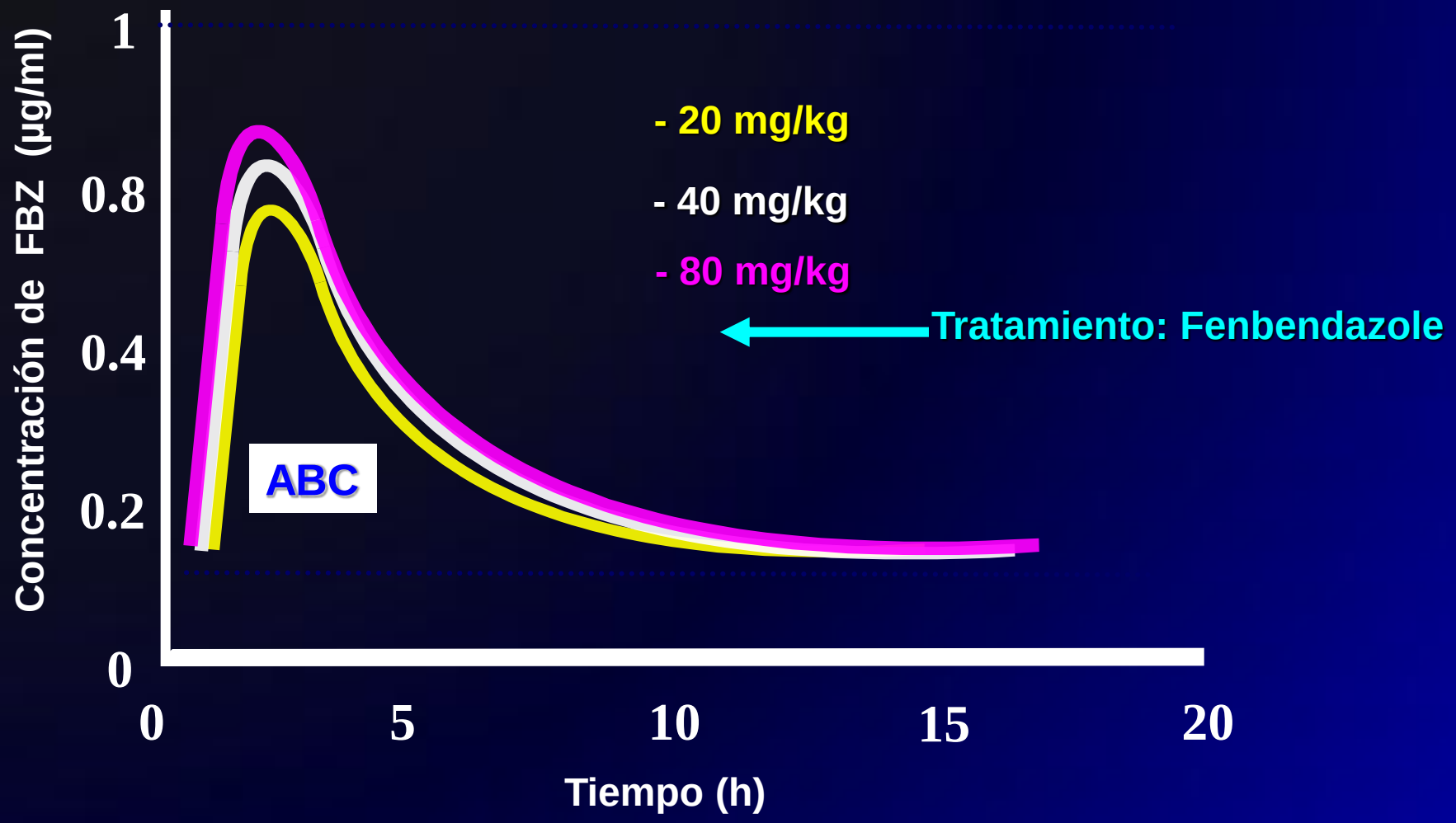
- BAJA SOLUBILIDAD ACUOSA
- BAJA BIODISPONIBILIDAD ORAL
- ACTIVIDAD "TIEMPO DEPENDIENTE"

Cinética plasmática comparativa de ABZ



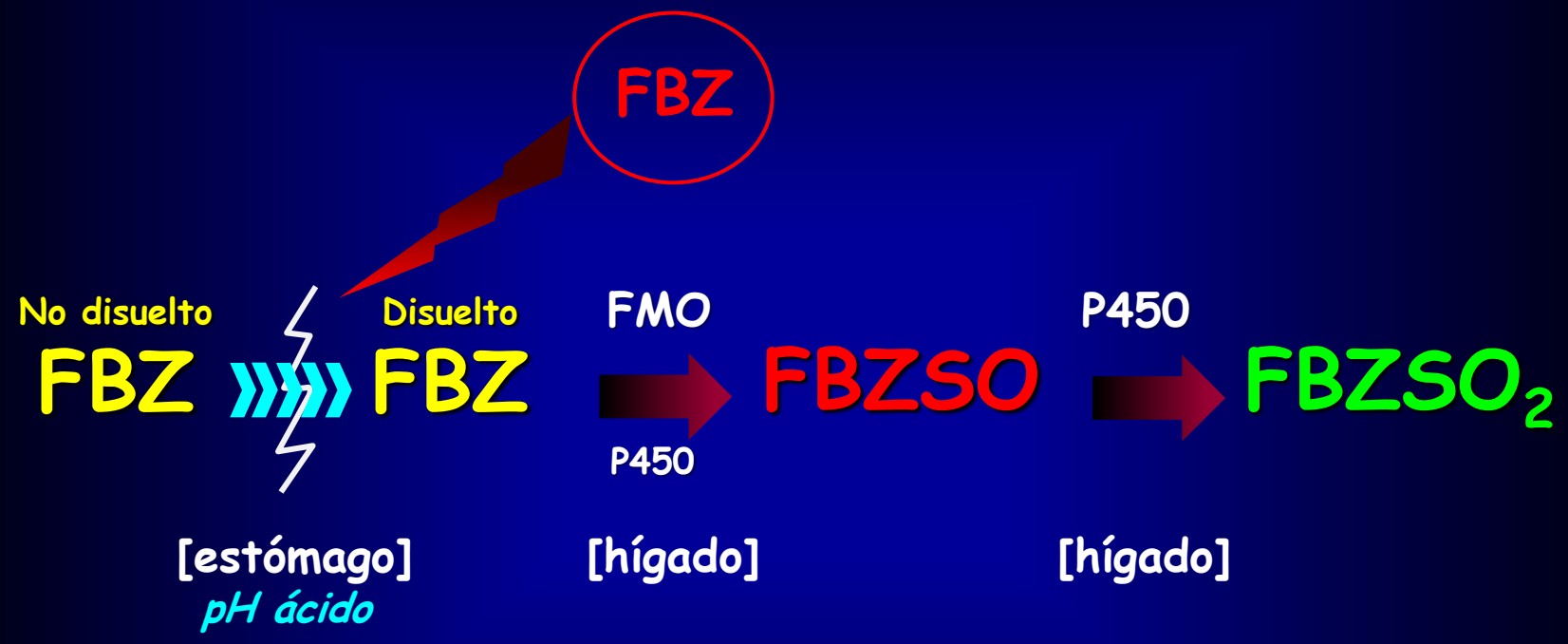
- Delatour et al., 1991 *Xenobiotica,*
- Alvarez et al., 1999 *J. Vet. Pharmacol. Therap.*
- Sanchez et al., 2000 *Vet. J.*

FARMACOCINÉTICA DOSIS-INDEPENDIENTE



Farmacocinética de FBZ en monogástricos

-Tratamiento oral-



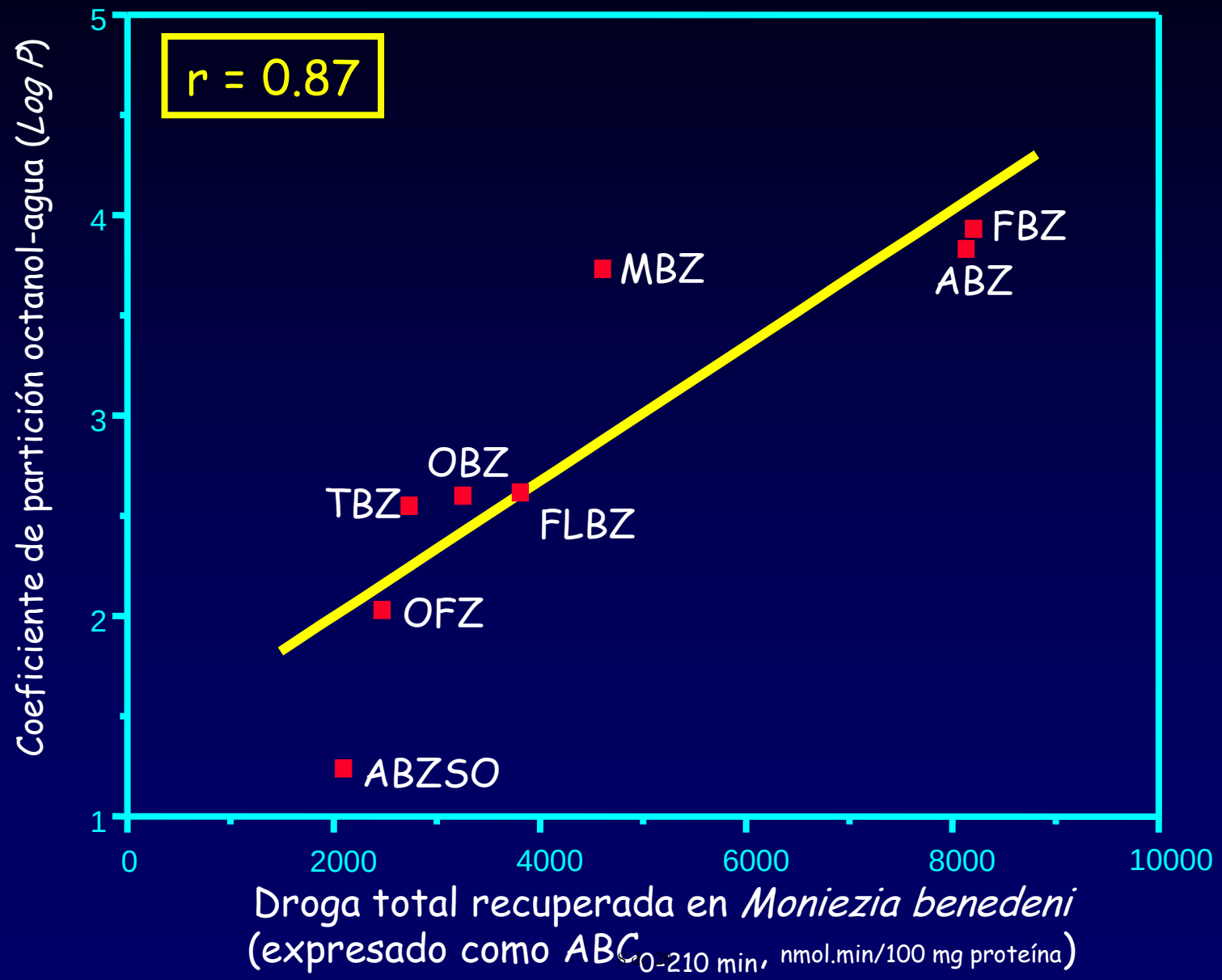
¿QUE FACTORES DETERMINAN EL INGRESO DE UN ANTIHELMÍNTICO AL INTERIOR PARASITARIO?

Liposolubilidad

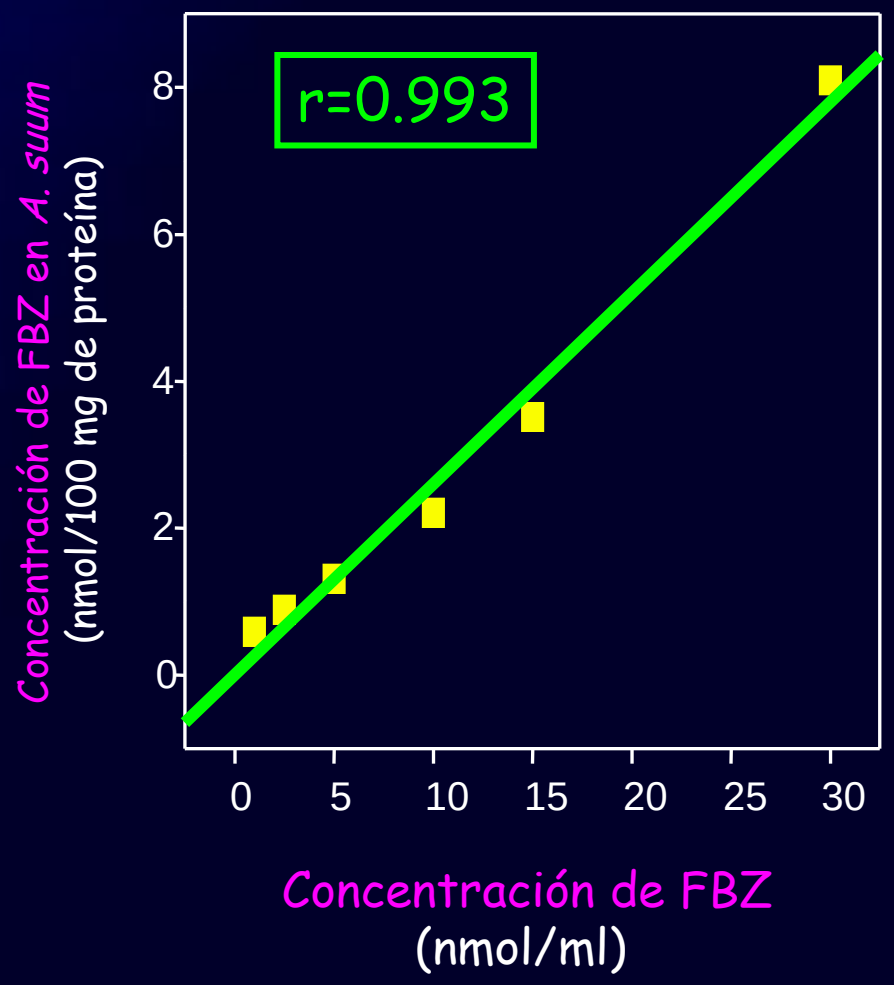
Diferencia de concentración

DIFUSIÓN PASIVA

Correlación entre liposolubilidad y transporte transtegumental de fármacos benzimidazoles



Concentraciones de FBZ en el medio de incubación y en el interior de especímenes de *Ascaris suum*



¿PORQUÉ LOS QUISTES SON DE DIFÍCIL ATAQUE QUÍMICO?

- **Ubicación**

  - Limitación en la "partición"

  - Limitación en la "eliminación"

¿PORQUÉ LOS QUISTES SON DE DIFÍCIL ATAQUE QUÍMICO?

- **Estructura**

- Múltiples células con capacidad regenerativa

COMBINACIONES DE FÁRMACOS

Combinaciones que incrementan el espectro

- Nematodicidas + Trematodicidas
- Nematodicidas + Cestodicidas

Combinaciones con "similar" espectro

- Cestodicidas + Cestodicidas

Interacción Farmacocinética (PK)

Interacción Farmacodinámica (PD)

Combinaciones antihelmínticas

Interacción farmacodinámica

- Indiferencia
- Antagonismo
- Efecto aditivo
- Efecto sinérgico

Algunas combinaciones experimentales

Albendazole + Ivermectina

Albendazole + Praziquantel

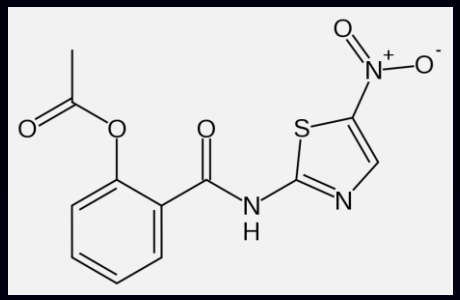
Albendazole + Nitazoxanida

NITAZOXANIDA

Cryptosporidium

Giardia

Amoeba



Nitazoxanida

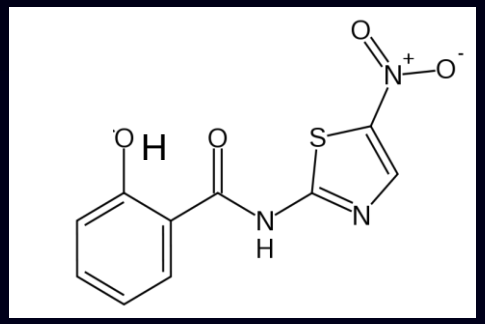
Bacterias anaerobias

Rotavirus

Trematodos

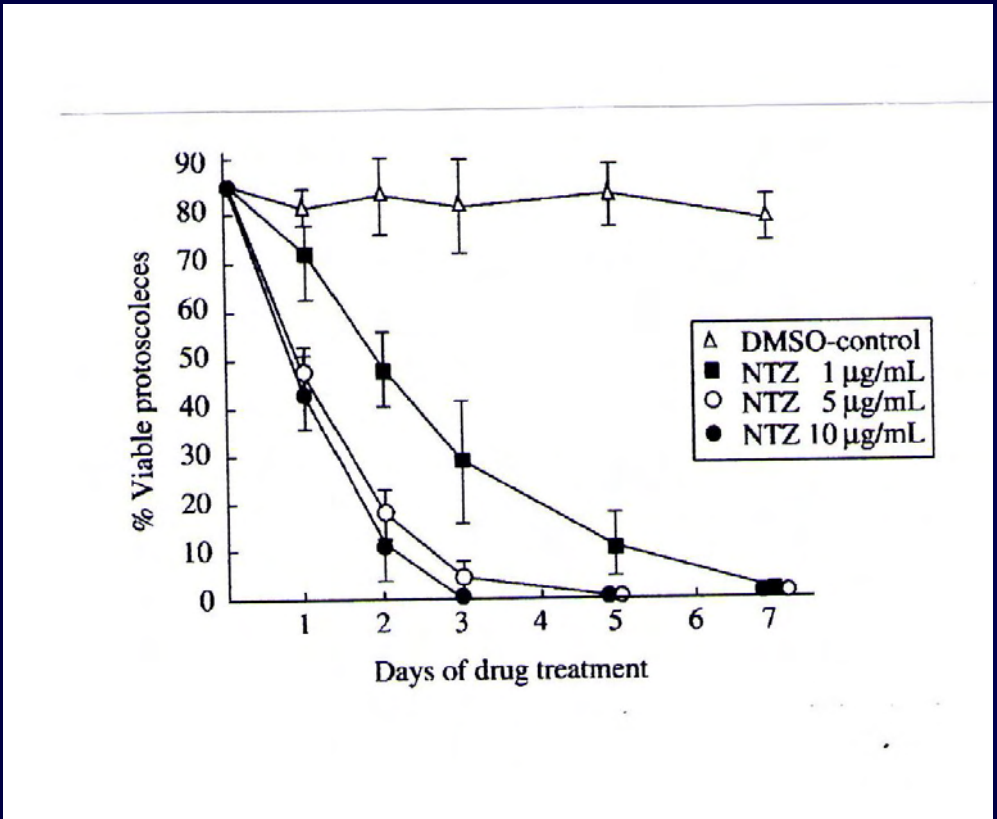
Cestodos

Nematodos



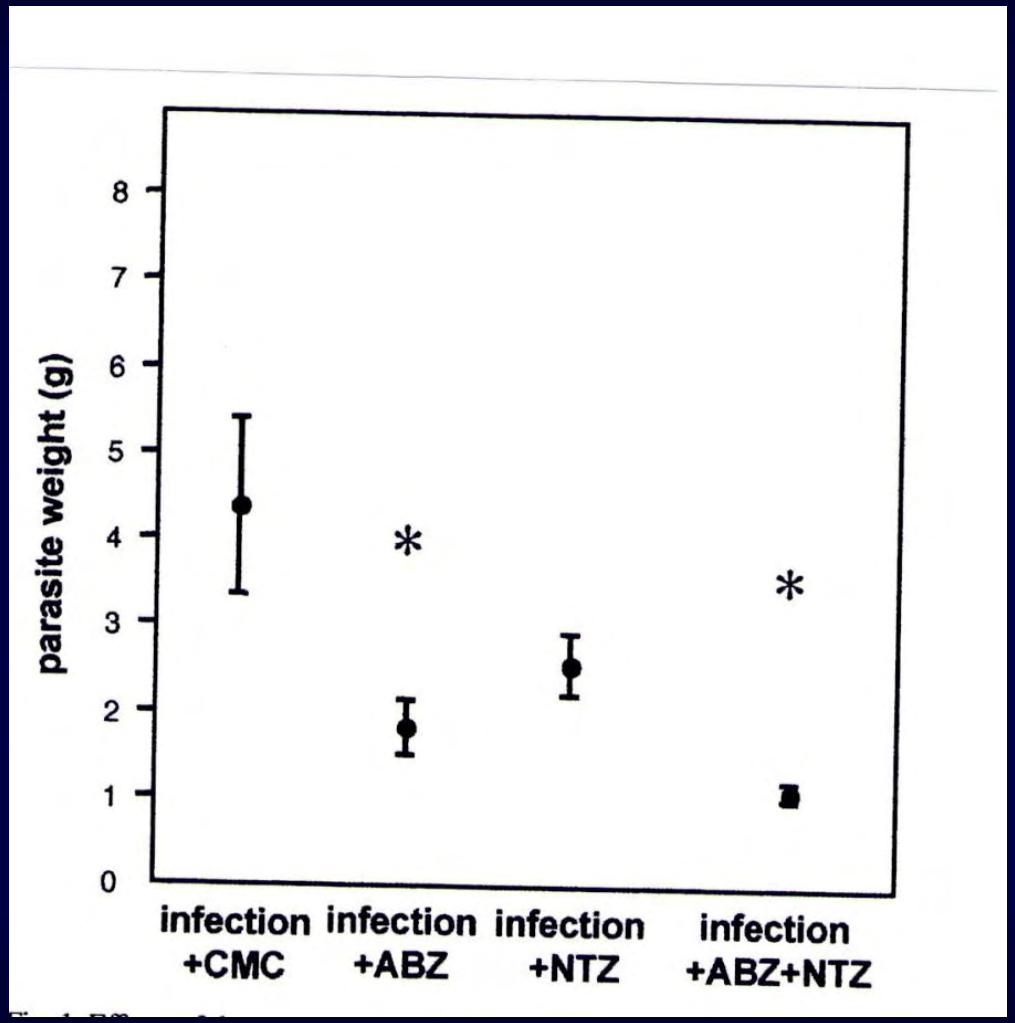
Tizoxanida

ACTIVIDAD PROTOSCOLICIDA *IN VITRO*



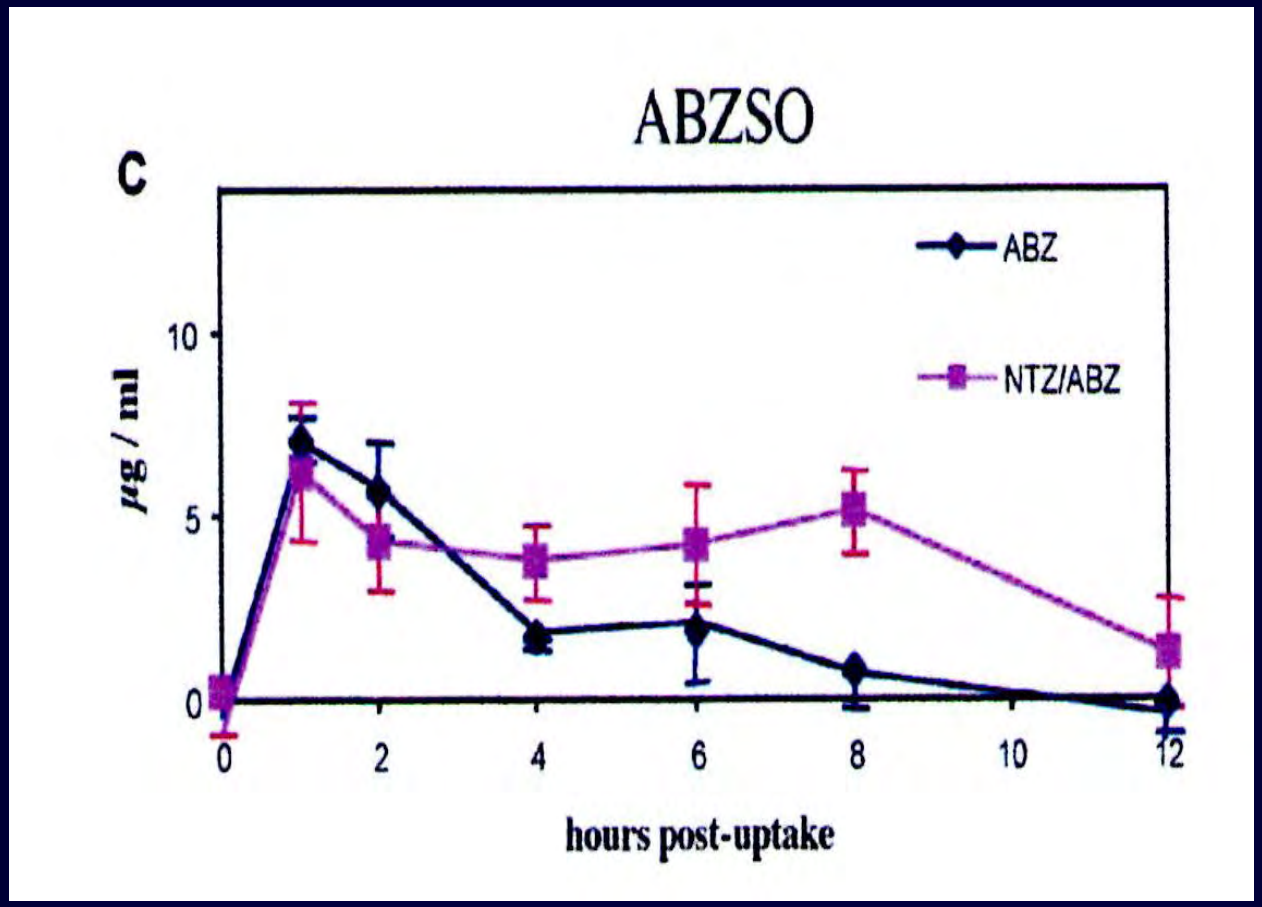
Stettler et al., 2004.

ACTIVIDAD *IN VIVO*



Stettler et al., 2004.

INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA



Stettler et al., 2004.

ASOCIACIÓN FLBZ - NITAZOXANIDA

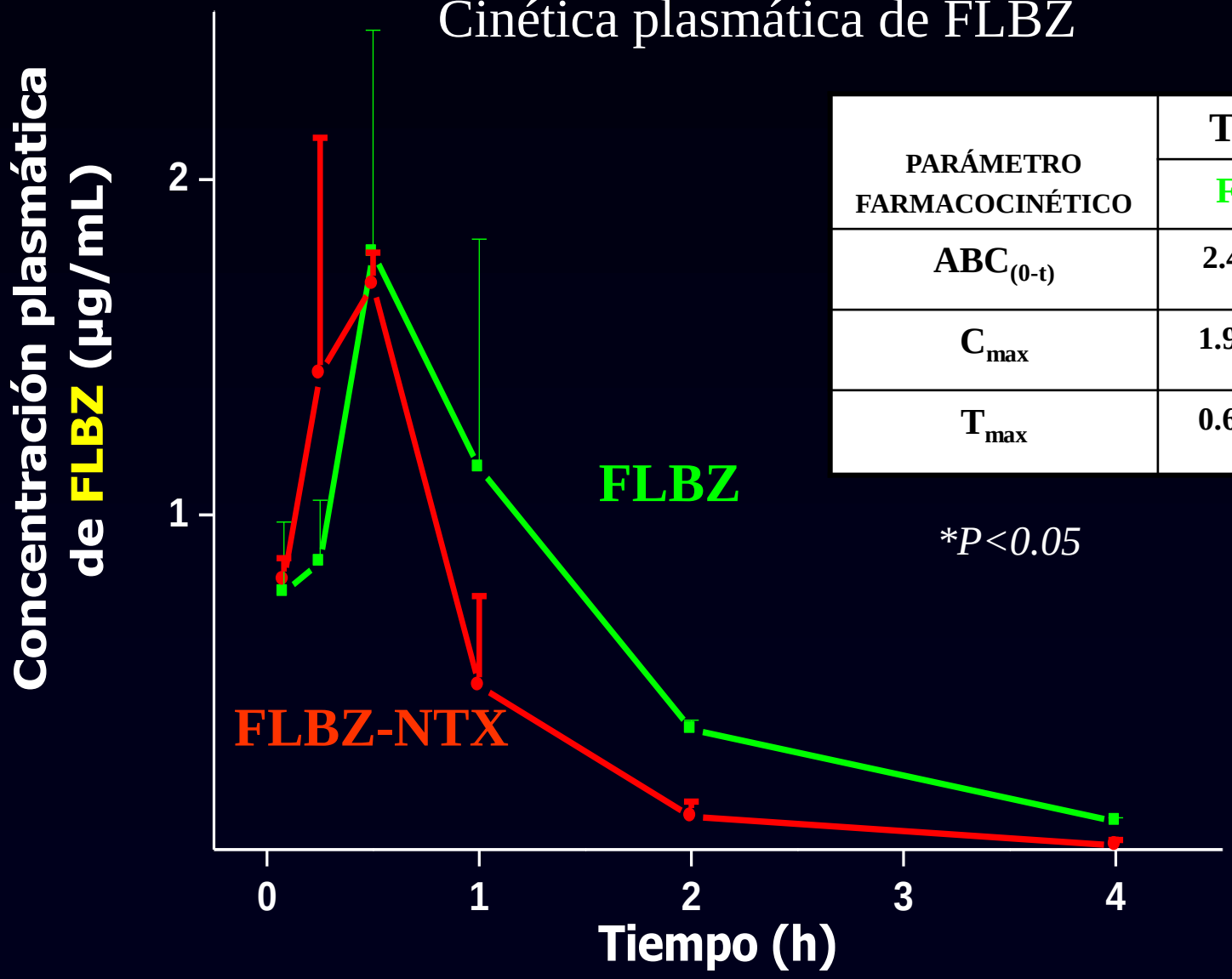
8 meses pi. Vía oral, durante 25 días, n= 10

- GRUPO CONTROL
- GRUPO FLBZ-CDs (5 mg/kg, c/12 h)
- GRUPO NTX (100 mg/kg, C/24 h)
- GRUPO FLBZ-NTX

Estudio farmacocinético - Eficacia clínica

INTERACCIÓN FARMACOCINÉTICA

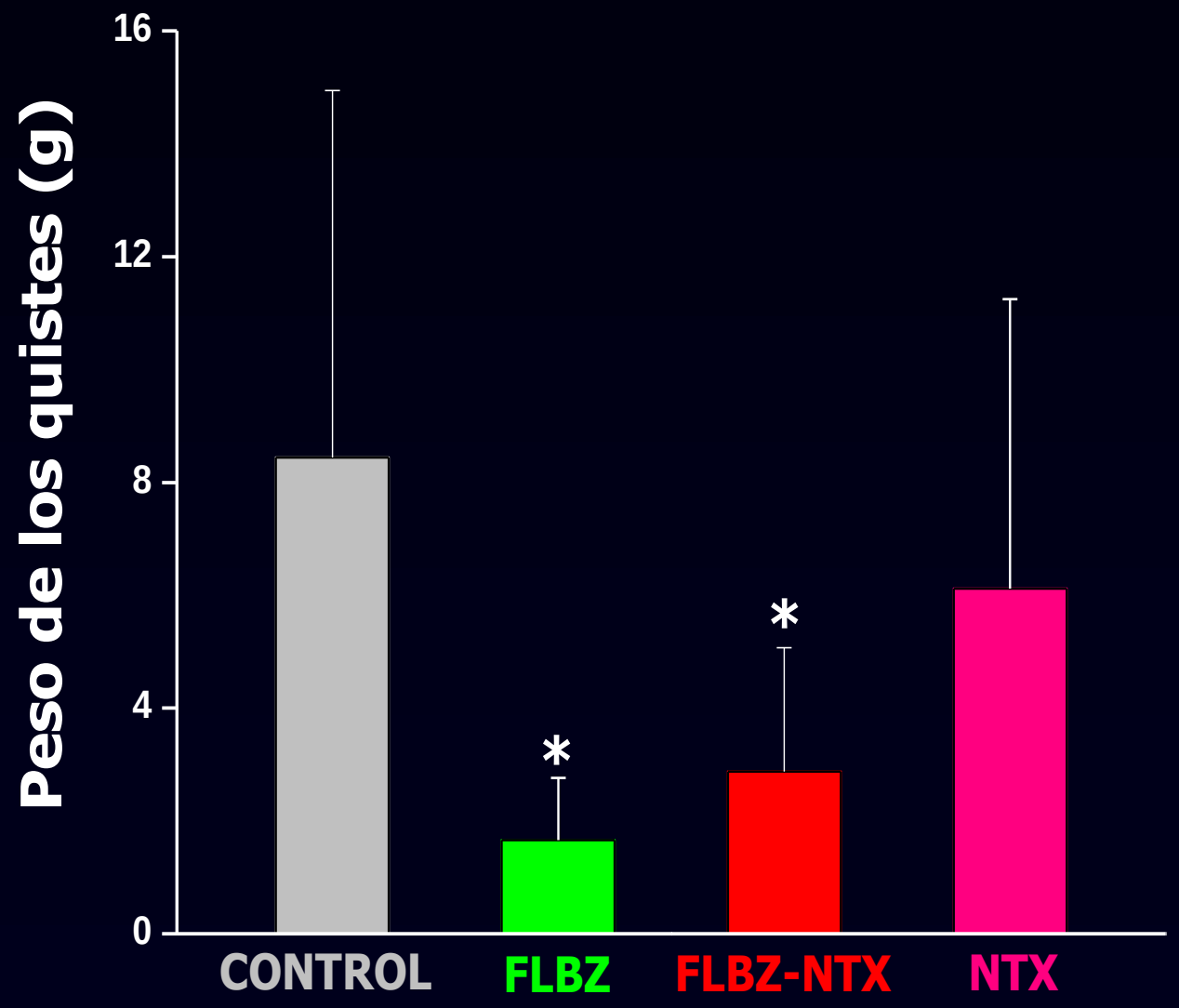
Cinética plasmática de FLBZ



PARÁMETRO FARMACOCINÉTICO	TRATAMIENTOS	
	FLBZ	FLBZ-NTX
$ABC_{(0-t)}$	2.43± 0.4	1.63 ± 0.2*
C_{max}	1.93 ± 0.5	1.80 ± 0.2
T_{max}	0.67 ± 0.3	0.43 ± 0.11

*$P<0.05$

EFICACIA IN VIVO



** Diferencias estadísticamente significativas con respecto al control P<0.05*

TRATAMIENTO CON FLBZ Y "RECURRENCIA"

Día 0
Infección

n= 40

6 meses
Tratamiento

Control
n= 20

FLBZ-CDs
C/ 12h, 16 días
n= 20

Sacrificio y toma de muestras

Control
(n= 10)

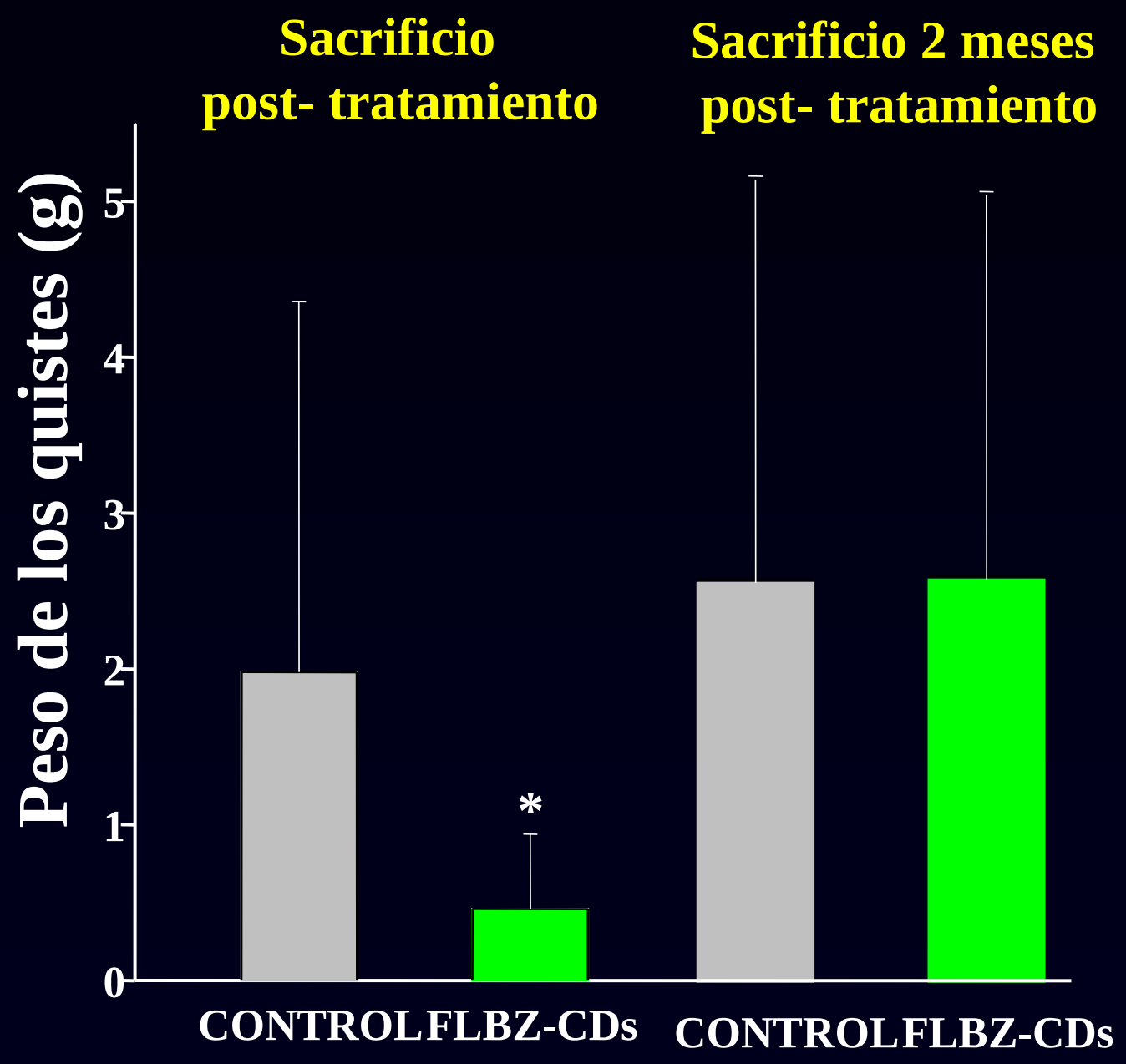
Tratado
(n= 10)

2 meses pt
Sacrificio

Toma de muestras

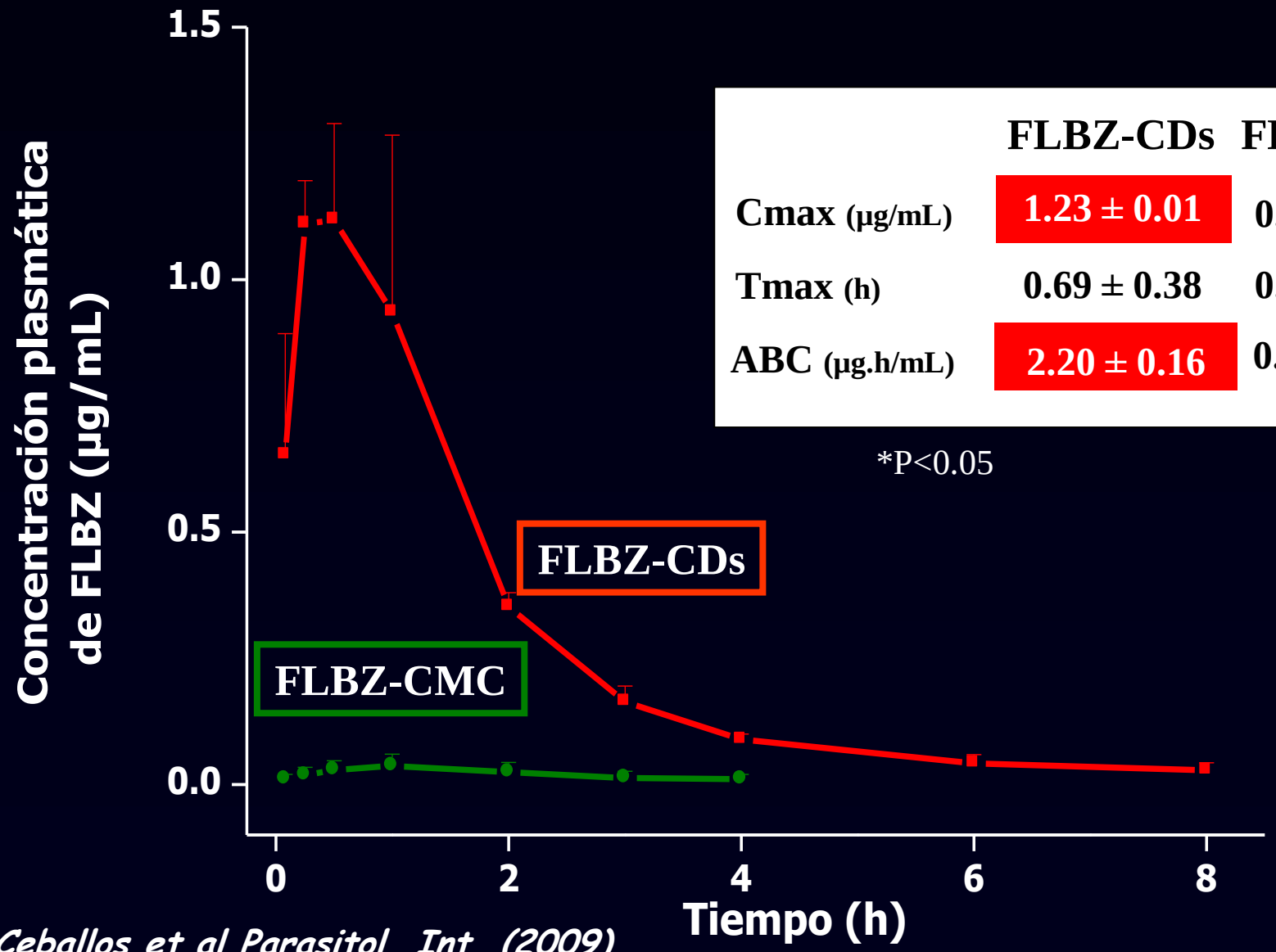
Control (n= 10)

Tratado (n= 10)



** Diferencias estadístcamente significativas con respecto al grupo control (p<0.05)*

Importancia de la biodisponibilidad



	FLBZ-CDs	FLBZ-CMC
Cmax (µg/mL)	1.23 ± 0.01	0.04 ± 0.01*
Tmax (h)	0.69 ± 0.38	0.88 ± 0.25
ABC (µg.h/mL)	2.20 ± 0.16	0.08 ± 0.01*

*P<0.05

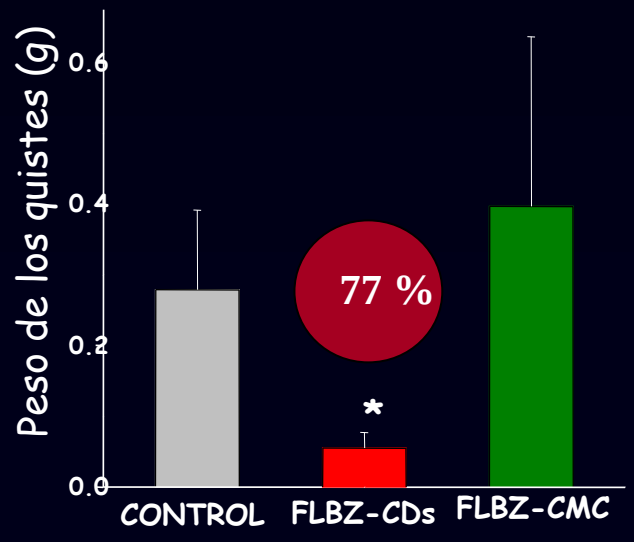
Ceballos et al Parasitol. Int. (2009).

Estudio de eficacia clínica

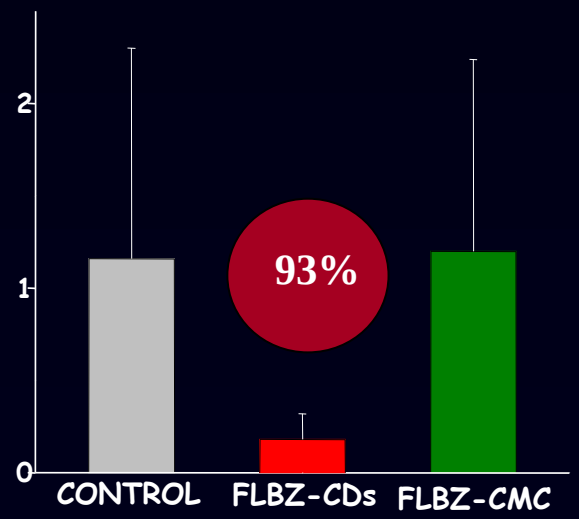
3 meses post-infección

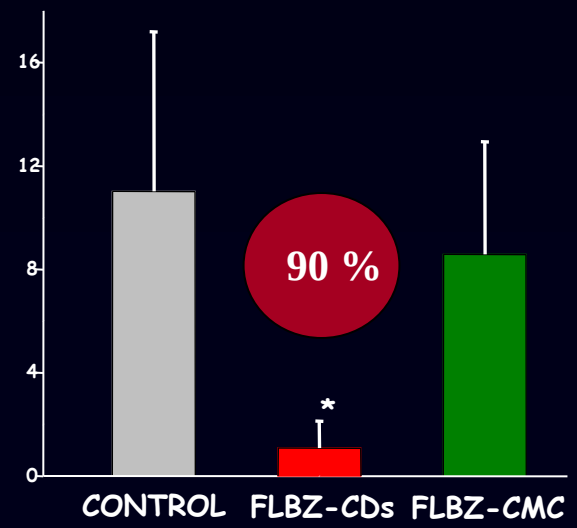
6 meses post-infección

9 meses post-infección



$P<0.05$





$P<0.05$

Ceballos et al Parasitol. Int. (2009).

Desafíos

Elevada eficacia
QUIMIOTERAPIA
Efecto predecible
Menores efectos colaterales

Muchas gracias