

00563



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA**

**EVALUACION DE REGIMENES DE DOSIFICACION  
PARA EL ALBENDAZOL.**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN FARMACIA

(BIOFARMACIA)

QUE PRESENTA:

Q.F.B. MONICA SANCHEZ RODRIGUEZ

MEXICO, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

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

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

## RESUMEN.

En el presente trabajo se evaluaron dos diferentes regímenes de dosificación para el albendazol (7.5 mg/kg/día 2 veces al día ó 5.0 mg/kg 3 veces al día), en pacientes con neurocisticercosis.

El método analítico empleado para la cuantificación del albendazol y/o su principal metabolito, el sulfóxido de albendazol fue validado tanto en plasma como en orina.

Cada paciente recibió secuencialmente ambos regímenes, de acuerdo a un diseño cruzado y balanceado. Las muestras de plasma y orina fueron colectadas una vez que se alcanzó el estado estacionario y se analizaron por cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los resultados demuestran que a pesar de la gran variabilidad tanto intra como interindividual observada con ambos regímenes en el área bajo la curva y la concentración plasmática mínima en el estado estacionario, no existen diferencias estadísticamente significativas en estos parámetros. Por lo que se sugiere que el regimen de 7.5 mg/kg cada 12 horas puede reemplazar satisfactoriamente al regimen comunmente usado de 5 mg/kg cada 8 horas.

## I N D I C E

	Pág.
Lista de tablas .....	I
Lista de figuras .....	II
Capítulo I	
Introducción .....	1
Capítulo II	
Generalidades .....	2
Capítulo III	
Parte experimental .....	17
Capítulo IV	
Resultados .....	27
Capítulo V	
Discusión de resultados .....	53
Capítulo VI	
Conclusiones .....	60
Bibliografía .....	62
Apéndice .....	68

## L I S T A   D E   T A B L A S

Tabla	Pág.
1. Características físicas de los pacientes que participaron en el Estudio I .....	23
2. Características físicas de los pacientes que participaron en el Estudio II .....	25
3. Exactitud del método analítico para cuantificar albendazol en plasma .....	32
4. Exactitud del método analítico para cuantificar sulfóxido de albendazol en plasma .....	32
5. Exactitud del método analítico para cuantificar albendazol en orina .....	33
6. Exactitud del método analítico para cuantificar sulfóxido de albendazol en orina .....	33
7. Estabilidad (-4 °C) de las muestras de orina conteniendo albendazol .....	34
8. Estabilidad (-4 °C) de las muestras de orina conteniendo sulfóxido de albendazol .....	34
9. Niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol en el estado estacionario, después de administrar una dosis de 15 mg/kg/día y un intervalo de dosificación de 12 hrs ..	35
10. Pacientes en los que se cuantificó y/o detectó el albendazol .....	37
11. Valores promedio de concentración plasmática mínima en el estado estacionario después de la administración de una dosis de 15 mg/kg/día de albendazol. a) c/8 h y b) c/12h en los dos grupos estudiados .....	48
12. Parámetros farmacocinéticos obtenidos después de administrar el albendazol 2 6 3 veces al día .....	51
13. Valores promedio de área bajo la curva y área bajo la curva corregida por dosis, después de la administración del albendazol bajo ambos regímenes de dosificación ....	52

## L I S T A   D E   F I G U R A S

Figura	Pág.
1. Ciclo biológico de la <u>Taenia solium</u> .....	3
2. Metabolitos del albendazol identificados en orina ...	16
3. Diagrama de flujo de la preparación de las muestras .	20
3a. Esquema de dosificación y tiempos de muestreo del Estudio II .....	26
4. Selectividad en plasma .....	28
5. Selectividad en orina .....	29
6. Linearidad en plasma. Sulfóxido de albendazol .....	30
7. Linearidad en plasma. Albendazol .....	30
8. Linearidad en orina. Sulfóxido de albendazol .....	31
9. Linearidad en orina. Albendazol .....	31
10. Niveles plasmáticos en el estado estacionario, después de administrar una dosis de 15 mg/kg/día c/12 h ...	36
11-20. Niveles plasmáticos en el estado estacionario. D=15 mg/kg t.i.d. ó 15 mg/kg b.i.d. de cada paciente del Estudio II .....	38
21. Valores promedio de Cp vs t después de la administración de una dosis de 15 mg/kg/día, c/8 h y c/12 h .....	49

## I. INTRODUCCION.

En el pasado, la dosis administrada, el intervalo de dosificación y la duración del tratamiento, tenían que seleccionarse por ensayo y error. Este ajuste empírico del regimen de dosificación se realizaba hasta alcanzar un balance aceptable entre el efecto terapéutico y el tóxico.

Tanto la duración de la terapia farmacológica como el regimen de dosificación dependen del objetivo terapéutico (cura, mitigación o prevención) y la decisión implica un diagnóstico preciso de la enfermedad, el conocimiento del estado clínico del paciente y un perfecto entendimiento del manejo farmacoterapéutico.

La administración óptima de un fármaco, requiere no solamente del conocimiento de su mecanismo de absorción, distribución y eliminación, sino también de la cinética de estos procesos (farmacocinética).

Dado que la estimación de un regimen de dosificación requiere del conocimiento de variables farmacocinéticas, a partir del desarrollo de esta área, ha surgido una nueva disciplina relacionada con el cuidado del paciente, la farmacocinética clínica, la cual ha tenido un gran auge considerando que es fundamental para el diseño y optimización de regímenes de dosificación.

La apropiada selección tanto de la dosis como del regimen de dosificación permiten mejorar la posología, disminuir los efectos secundarios y aumentar la efectividad clínica, todo esto con el único objetivo de proporcionar el mayor beneficio a los pacientes.

Considerando que la neurocisticercosis es una patología de alta incidencia y prevalencia en nuestro país y dado a que el regimen de dosificación del albendazol, que es el fármaco de primera elección en su tratamiento, se ha establecido empíricamente, se consideró importante establecer un regimen de dosificación para este fármaco, basado en los parámetros farmacocinéticos, que de él se conocen con el fin de adecuar el esquema terapéutico de administración.

## II. GENERALIDADES.

### 2.1. Neurocisticercosis.

La cisticercosis es conocida desde los tiempos de Aristóteles como una enfermedad del cerdo, sin embargo su descripción en el ser humano fue hecha hasta 1550 por Paronoli, quien no identificó al parásito, éste último fue realizado por Malpighi y posteriormente por Laennec, quien lo denominó cisticerco. La cisticercosis es una enfermedad que se produce cuando el hombre se convierte en huésped intermediario del cistofo de la Taenia solium (T. solium) al infestarse con su forma larvaria denominada cisticerco (1), cuando éste se aloja en el sistema nervioso central (SNC) causa neurocisticercosis (NCC) (2).

La cisticercosis cerebral es la parasitosis que con mayor frecuencia afecta al SNC. Su elevada frecuencia y la predilección de los parásitos por alojarse en este sistema, hacen de la NCC una de las patologías más frecuentes de la práctica neurológica, sobre la cual es necesario tomar medidas destinadas a controlar su propagación, así como facilitar su diagnóstico y tratamiento oportuno (1,3,4).

La frecuencia de la NCC es variable y se encuentra íntimamente relacionada con factores económicos y socioculturales (1), afecta particularmente a comunidades en las cuales las condiciones higiénicas son escasas (2).

La infección del SNC con la forma larvaria de la T. solium, parece estar ampliamente distribuida, es endémica y su prevalencia es mayor en América Latina, así como en otros países en desarrollo de Asia, Sudáfrica y este de Europa, y representa un serio problema de salud pública. En países industrializados la NCC era poco común, sin embargo debido a la inmigración masiva de personas provenientes de áreas endémicas, en los últimos años se ha reportado un aumento considerable (1,2,4,5).

#### 2.1.1. Ciclo biológico del parásito.

En la forma más usual de transmisión, el ser humano porta en el intestino la T. solium y es el único huésped definitivo de dicho



cestodo; éste se adquiere al ingerir carne de cerdo mal cocida, infestada con cisticercos viables. La *Taenia* adulta elimina proglótidos gravidos que contienen huevecillos, que a su vez contaminan al cerdo, cuando éste es alimentado con excretas humanas, y así desarrolla cisticercosis muscular. De la misma manera, cuando el hombre ingiere alimentos contaminados con huevecillos de *T. solium*, también se convierte en hésped intermedio en este ciclo biológico y desarrolla cisticercosis (1,5,6).

Existen dos vías principales por las que el hombre adquiere cisticercosis; la ingesta de alimentos contaminados (verdura y fruta) y através de la vía ano-mano-boca, en individuos portadores de *T. solium* en su intestino (1).

Prácticamente cualquier órgano o tejido es susceptible de infestarse con cisticercos sin embargo, los más frecuentemente afectados son: el ojo, el músculo esquelético y el SNC (1,5). En la figura 1 se esquematiza el ciclo biológico de la *T. solium*.

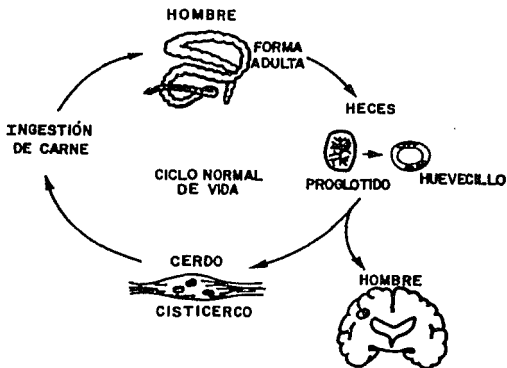


FIG. 1. CICLO BIOLÓGICO DE LA *TAENIA SOLIUM*.

### 2.1.2. Clasificación de la neurocisticercosis.

Una de las clasificaciones más aceptada para esta patología es la propuesta por Sotelo y cols. (7):

- Formas activas:

- aracnoiditis (NCC subaracnoidea)
- hidrocefalia secundaria a inflamación meníngea
- quistes parenquimatosos
- infarto cerebral secundario a vasculitis
- efecto de masa secundario a quiste gigante
- quistes intraventriculares
- quistes espinales

- Formas inactivas:

- calcificaciones
- hidrocefalia secundaria a fibrosis meníngea

La NCC se ha considerado como una enfermedad compleja (8), que afecta generalmente a adultos jóvenes en las etapas más activas de su vida (9). En 1972 ya se conocían 4 formas esenciales de cisticercosis del SNC: meníngea, ventricular, parenquimatosa y formas mixtas y se consideraba que la infestación con más de 20 cisticercos habitualmente comprometía al sistema circulatorio del líquido cefalorraquídeo (LCR) (6) por lo cual el pronóstico era desalentador (9). A principios de los '80s, su etiología, el ciclo biológico del parásito y las lesiones patológicas que éste provocaba estaban bien documentadas sin embargo, algunos aspectos de la enfermedad tales como, el inicio clínico de sus manifestaciones, el beneficio de varios medios de diagnóstico y su tratamiento, todavía no estaban claros (9). La revisión del curso clínico de los pacientes con NCC indica que raramente ésta se reconoce en estado temprano (5).

Actualmente se sabe que en el sistema nervioso central, los cisticercos se pueden alojar en el parénquima cerebral, espacio subaracnoideo, sistema ventricular y médula espinal (1,4).

Los cisticercos parenquimatosos son generalmente pequeños, pueden ser únicos o múltiples y se localizan de preferencia en áreas con elevado riego sanguíneo. Los cisticercos meníngeos pueden ser

pequeños o agruparse en racimos de quistes que producen efecto de masa al desplazar estructuras vecinas (1).

La variabilidad clínica de la NCC se debe a los cambios que sufren la mayoría de los parásitos a consecuencia de la reacción inflamatoria que el huésped desarrolla a su alrededor, estas etapas evolutivas se presentan en cisticercos parenquimatosos y algunos subaracnoideos y son (1):

- cisticerco en forma vesicular con membrana transparente.
- cisticerco en forma de vesícula coloidal
- cisticerco en forma granular nodular
- cisticerco en forma nodular calcificada

#### 2.1.3. Inmunología de la neurocisticercosis.

Existe una gran variabilidad en el grado de respuesta inmune del huésped ante el parásito; la importancia de esta respuesta radica en su expresión clínica. Algunos pacientes con infestación masiva de cisticercos se encuentran prácticamente asintomáticos, mientras que otros con escasas lesiones presentan un cuadro neurológico complejo que eventualmente ocasiona la muerte. La respuesta inflamatoria puede variar desde la tolerancia inmune en la cual el parásito permanece durante mucho tiempo, inclusive años en etapa vesicular, hasta una reacción de hipersensibilidad en la cual el cisticerco presenta rápidamente las 4 etapas evolutivas descritas (1,3,5).

#### 2.1.4. Cuadro clínico.

Las manifestaciones neurológicas de la NCC son extremadamente variables, no específicas y existen 4 factores responsables de su polimorfismo (1,3-5,8,9):

- 1) La localización variada de los cisticercos: en el parénquima cerebral, espacio subaracnoideo o ventrículos.
- 2) El número de cisticercos, que puede ser desde uno aislado hasta varios cientos.
- 3) La intensidad de la reacción inmune desarrollada por el huésped en respuesta al parásito, que va desde tolerancia inmune hasta una severa encefalitis con edema cerebral o aracnoiditis.

4) La actividad de la lesión puede variar desde cisticercos activos, hasta granulomas o calcificaciones, que son secuelas de cisticercos previamente destruidos por el huésped o bien hasta fibrosis meníngea, como resultado de la formación de exudados inflamatorios.

Las formas parenquimatosas se manifiestan generalmente por cefalea, crisis convulsivas, déficit neurológico focal o deterioro intelectual. Otra forma particular de la NCC parenquimatosa es la encefalitis cisticercosa, en la que se observa cuadro clínico grave caracterizado por alteraciones de conciencia, crisis convulsivas parciales o generalizadas, disminución de la agudeza visual y signos y síntomas de hipertensión endocraneal.

La NCC meníngea se asocia frecuentemente con signos y síntomas de hipertensión endocraneal secundarios a hidrocefalia.

La NCC ventricular se asocia generalmente con hidrocefalia, debida a la obstrucción del flujo de LCR condicionado por quistes intraventriculares o por ependimitis.

La NCC espinal cursa, de igual manera, con manifestaciones clínicas no específicas, en cuyo caso el diagnóstico diferencial con procesos neoplásicos, otras enfermedades inflamatorias de médula espinal o incluso procesos degenerativos, es difícil con base en los datos clínicos.

La cisticercosis extracerebral es frecuente sin embargo, con excepción de la cisticercosis ocular, rara vez es sintomática y por lo tanto, permanece sin diagnosticarse.

#### 2.1.5. Diagnóstico.

En la actualidad, el diagnóstico pre-operativo de la NCC es posible en la mayoría de los pacientes, mediante una interpretación adecuada de los hallazgos de: tomografía computada (TC), LCR, imagen por resonancia magnética (IRM) y mielografía (1,2,4,9).

Los avances recientes han aumentado el conocimiento acerca de esta patología y han cambiado su pronóstico sin embargo, las secuelas neurológicas y la elevada tasa de mortalidad reportada en algunas formas de NCC aún son preocupantes (1).

## 2.2. Tratamiento de la neurocisticercosis.

A principios de los '80s las únicas alternativas médicas en el tratamiento de la NCC eran: la cirugía (cuando era posible la resección del cisticerco) o bien la administración de esteroides a aquellos pacientes con hipertensión intracraneal (9). En 1980, Robles y Chavarría (10) reportaron un caso único, tratado eficazmente con praziquantel (PZQ), una isoquinoleína, que se perfilaba como el primer fármaco con eficacia potencial para el tratamiento de NCC. Posteriormente Sotelo y cols. (11), corroboran la efectividad terapéutica de este fármaco, en un estudio controlado realizado en 26 pacientes, y es a partir de entonces que la investigación tendiente a encontrar un tratamiento farmacológico específico empieza a desarrollarse.

Hasta 1987, se sabía que la forma de NCC que mejor respondía al tratamiento con PZQ era la cisticercosis parenquimatosa, y éste seguía siendo el único fármaco eficaz. Se administraba a dosis de 50 mg/kg/día durante 15 días (4), sus efectos secundarios más frecuentes eran: cefalea, vómito y vértigo, los pacientes epilépticos presentaban crisis convulsivas y paradójicamente los pacientes que presentaron estos efectos tenían una mejor respuesta al tratamiento, por lo que las reacciones adversas se consideraron como un parámetro predictivo del resultado terapéutico, ya que estos efectos solo se han observado en pacientes con NCC y se concluyó que dichas reacciones eran debidas a la destrucción del parásito, el cual induce una severa reacción inflamatoria (8).

Fue en este mismo año (1987), que surge un fármaco alternativo en el tratamiento de la NCC cuando Escobedo y cols. (12) reportan la eficacia del tratamiento con albendazol (ALB), en pacientes con NCC parenquimatosa, obteniendo una remisión del 86% en el número de cisticercos.

La introducción de fármacos anticisticercosos cambió radicalmente el manejo médico de la NCC. La efectividad de este tratamiento depende de la localización de los parásitos dentro del SNC. Tanto el PZQ como el ALB son efectivos en cisticercos parenquimatosos, 76 y 73% respectivamente, en la desaparición de las lesiones, por

lo que se considera que ambos fármacos tienen una eficacia equivalente (13) y son moderadamente efectivos en cisticercosis meníngeas. Si uno de los fármacos resulta inefectivo, éstos pueden usarse en forma secuencial, empezando el esquema de tratamiento con ALB. Ambos fármacos han demostrado ser muy seguros y atóxicos cuando se administran a voluntarios sanos (14).

Dado que la cisticercosis sigue un curso individual en cada paciente, es necesario que el tratamiento se individualice de acuerdo a su pleomorfismo. Por regla general existen dos parámetros que determinan el abordaje terapéutico: la actividad de la enfermedad y la localización de las lesiones (1).

Neurocisticercosis parenquimatosa: si la única evidencia de NCC es la presencia de calcificaciones, los pacientes no deben recibir tratamiento específico ya que éstas representan una secuela inactiva de la enfermedad. Si los quistes parenquimatosos están viables, los pacientes deben recibir un curso terapéutico con ALB o PZQ. Los pacientes con encefalitis cisticercosa no deben recibir tratamiento anticisticercoso hasta que se hayan recuperado de la fase aguda.

Neurocisticercosis subaracnoidea: en estos pacientes la primera medida es la implantación de una válvula de derivación ventricular y posteriormente se puede dar un curso con ALB o PZQ. Estudios recientes demuestran un mejor pronóstico en pacientes con aracnoiditis cisticercosa manejados con cirugía y medicamentos anticisticercosos que en aquellos manejados exclusivamente con cirugía.

Los pacientes con fibrosis meníngea crónica secundaria a NCC no se benefician con fármacos anticisticercosos. El ALB es el fármaco más eficaz en el tratamiento de cisticercosis racemosa.

Neurocisticercosis intraventricular: en este caso se recomienda la extirpación quirúrgica de la lesión, ya que este tipo de quistes son resistentes al tratamiento farmacológico. En pacientes con endodermatitis granular e hidrocefalia, todavía no se han evaluado los fármacos.

Neurocisticercosis espinal: para la forma leptomenígea activa, se inicia con un curso terapéutico con fármacos y si el resultado es satisfactorio, considerar factible intentar la resección quirúrgica.

Formas mixtas de neurocisticercosis: debe considerarse inicialmente las prioridades terapéuticas tales como la colocación de válvulas de derivación ventricular en caso de hidrocefalia o el uso de esteroides en caso de edema cerebral importante y posteriormente decidir el tratamiento completo. Recientemente, Del Brutto y cols. (15) así como Santoyo y cols. (16) reportaron la adecuada respuesta terapéutica de un paciente con NCC mixta (subaracnoidea y/o ventricular) tratado con ALB. El albendazol es en la actualidad el fármaco de elección en el tratamiento de la NCC por su bajo costo y amplia efectividad.

## A L B E N D A Z O L

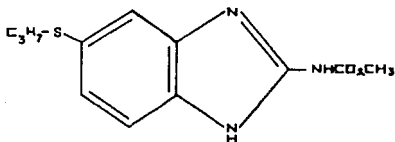
### 2.3. Propiedades fisicoquímicas del albendazol (17-20).

Nombre químico:

metil [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]carbamato.

Fórmula molecular:  $C_{12}H_{14}N_2O_2S$

Fórmula estructural:



Peso molecular: 265.342

Descripción: Polvo blanco amorfo

Punto de fusión: 208-210 °C

Solubilidad: Insoluble en agua

Soluble en: dimetilsulfóxido, ácido acético, metanol, cloroformo, acetato de etilo y acetonitrilo, así como en soluciones acuosas fuertemente ácidas o básicas.

Estabilidad: Estable a temperatura ambiente



#### 2.4. Propiedades farmacológicas.

El albendazol es un benzimidazol carbamato, que sufre un extenso efecto de primer paso (20-23), por lo que no se ha detectado en plasma u orina (19,20,22,24,25) y se ha propuesto como responsable de su efecto farmacológico a su principal metabolito el sulfóxido de albendazol (26-30), cuyo mecanismo de acción aún no ha sido elucidado. Se han propuesto dos mecanismos: inhibición de la enzima fumarato reductasa o bien la inhibición de la asimilación de glucosa (31).

El albendazol hasta hace poco tiempo se había empleado exclusivamente como antihelmíntico de amplio espectro a dosis que van desde 1 mg/kg/día hasta 800 mg/día, con una duración del tratamiento también muy variable (dosis única o hasta 14 días) (28,32-38).

Dado el bajo costo y efectividad del albendazol se consideró el fármaco de elección en el tratamiento de la NCC sin embargo, tanto la duración del tratamiento como la dosis actualmente usada se han establecido sobre bases empíricas, y los esquemas de la terapia se han diseñado basados en estudios toxicológicos (14,39,40).

Las dosis de albendazol más comunmente empleadas en el tratamiento de NCC son:

a) 15 mg/kg/día, repartida en 3 tomas durante un mes (12,13,41,42), la duración del tratamiento se modificó a la administración de la misma dosis durante 8 días (14,15,39,40,42); cuando Sotelo y cols. (39) demostraron que este curso corto era igualmente efectivo que el curso de un mes. Otro curso corto (15 mg/kg/día, durante 3 días) también ha demostrado ser efectivo, de acuerdo a lo reportado por Alarcón y cols. (43).

El albendazol también se ha usado en combinación con esteroides bajo los siguientes regímenes:

b) 10-30 mg/kg/día de albendazol + 18 mg/día de dextroclorofeniramina (44).

c) 15 mg/kg/día de albendazol + 8 mg de dexametasona cada 8 hrs.

En el caso de este último regimen Jung y cols. (45), encontraron que los niveles de sulfóxido de albendazol se incrementan en aproximadamente un 50% cuando el albendazol se administra conjuntamente con dexametasona, contrariamente a lo que ocurre con el prazicuantel al administrarse con el mismo esteroide (46).

En algunos estudios (14,41) se ha sugerido la necesidad de encontrar la dosis óptima del albendazol para esta patología, así como la duración del tratamiento, con el fin de racionalizar la terapia con este fármaco.

### 2.5. Farmacocinética.

Existen muy pocos reportes en la literatura acerca de la farmacocinética del albendazol en humanos y solo uno de estos en pacientes con cisticercosis cerebral. De acuerdo a estos estudios se ha encontrado que el albendazol se absorbe adecuadamente en el tracto gastrointestinal, después de una administración oral (18,21). Una vez absorbido se metaboliza con rapidez a sulfóxido de albendazol (18,20,22,47), siendo este metabolito el que se encuentra en mayor proporción, alcanzando su concentración plasmática máxima ( $Cp_{max}$ ) entre las 2 y las 4.3 horas (20,21,25). En todos los estudios realizados, se ha reportado una gran variabilidad interindividual tanto en  $Cp_{max}$  como en el área bajo la curva (ABC).

En un estudio realizado en 10 voluntarios sanos (19) se encontró que al administrar una dosis oral única de 400 mg (4 tabletas de 100 mg), la  $Cp_{max}$  fue de  $0.2213 \pm 0.1077 \mu\text{g/ml}$  con un tiempo máximo para alcanzarla ( $t_{max}$ ) de  $2.2 \pm 0.086 \text{ hrs}$ ; semejante a la obtenida al administrar la misma dosis de 400 mg (2 tabletas de 200 mg), ( $Cp_{max} 0.2406 \pm 0.1270 \mu\text{g/ml}$  y  $t_{max} 2.4 \pm 1.3 \text{ hrs}$ ) o al administrar 20 ml de una suspensión al 2%, ( $Cp_{max} 0.2494 \pm 0.1497 \mu\text{g/ml}$  y  $t_{max} 2.15 \pm 0.74 \text{ hrs}$ ). Los autores encontraron una gran variabilidad interindividual en el área bajo la curva en el intervalo de las 0 a las 24 hrs (ABC 0-24 h), y proponen que el modelo farmacocinético del sulfóxido puede corresponder a un modelo abierto de dos compartimentos (MADC).

En otro estudio (22), realizado también en 10 voluntarios sanos

a los que se les administró una dosis oral única de 400 mg, la  $Cp_{max}$  fue de  $0.2 \pm 0.15 \mu\text{g/ml}$ , con un  $t_{max}$  de  $2.35 \pm 1.0$  hrs y valores de ABC en un rango de 0.42 a 8.95 ( $\mu\text{g/ml}$ )h. En este mismo estudio, así como en el realizado por Lange y cols. (48), se adicionó como factor de prueba, la administración de alimentos grasos, con el objeto de observar si al igual que en el caso del mebendazol, otro benzimidazol, la absorción se veía favorecida al administrar el fármaco con este tipo de alimentos.

En el primer estudio (22) el albendazol se administró a 3 voluntarios sanos a una dosis oral única de 400 mg, primero en condiciones de ayuno y 2 semanas después con una mezcla de 20 ml de aceite de oliva en 100 ml de leche. Los resultados de este estudio indican que el rango de la  $Cp_{max}$  varió de 0.04 a 0.55  $\mu\text{g/ml}$  en condiciones de ayuno y de 0.19 a 1.14  $\mu\text{g/ml}$  con la mezcla aceite/leche. De igual manera, el rango del área bajo la curva en el intervalo de las 0 a las 8 horas ( $ABC_{0-8h}$ ) fue de 0.63 a 5.84 y de 1.22 a 6.82 con y sin aceite/leche respectivamente. Sin embargo, solamente en uno de los voluntarios el aumento en la absorción fue significativo.

El segundo estudio (48) fue realizado en 6 pacientes con hidatidosis, primero se les administró una dosis oral única de 400 mg de albendazol con 200 ml de agua y posteriormente, la misma dosis de albendazol conjuntamente con un desayuno, con un contenido estimado de grasa de 40 g. De acuerdo a los resultados obtenidos, el rango de concentración plasmática máxima ( $Cp_{max}$ ) fue de 0.45 a 1.60  $\mu\text{mol/l}$  en condición de ayuno y de 1.75 a 5.95  $\mu\text{mol/l}$  cuando se administró el albendazol con alimentos, el tiempo máximo ( $t_{max}$ ) fue de 2.25 y 3.75 hrs respectivamente. En lo que se refiere al  $ABC_{0-8h}$  el intervalo fue de 2.0 a 9.0 ( $\mu\text{mol/l}$ )h en ayuno y de 9.6 a 29.5 ( $\mu\text{mol/l}$ )h con alimentos.

De acuerdo a los autores, el aumento en la disponibilidad sistémica del sulfóxido de albendazol, podría ser debido a dos posibilidades: primero, a que las grasas neutras del duodeno incrementen el flujo biliar y mejoren la reabsorción como consecuencia del aumento de la acción detergente de los ácidos biliares aunado al retardo del vaciamiento gástrico. Ello per-

mitiría una mejor disolución del fármaco en el contenido gástrico e intestinal. La otra posibilidad para explicar las concentraciones plasmáticas altas después de la toma de alimentos, podría ser una reducción en el efecto de primer paso, debido al incremento en el flujo sanguíneo hepático.

Al igual que en los estudios anteriores, Jung y cols. (25), encontraron una gran variabilidad en la  $C_{p\text{ max}}$  y en el ABC en un estudio realizado en 8 pacientes con NCC. El primer día se les administró una dosis oral única de 15 mg/kg de albendazol, con 100 ml de una mezcla de leche y aceite de oliva 80:20. A partir del día 3, se les administró una dosis de 15 mg/kg/día dividida en 3 tomas, hasta alcanzar el estado estacionario (día 7). El rango de la  $C_{p\text{ max}}$  obtenido fue de 0.453 a 2.967  $\mu\text{g/ml}$  con un  $t_{\text{max}}$  de 4.4 hrs. Los valores de el ABC  $0-48\text{ h}$  oscilaron entre 5.01 y 73.08 ( $\mu\text{g/ml}$ )h, siendo este parámetro mucho mayor en 3 de los pacientes en los que se observó un doble pico.

La gran variabilidad tanto intra como interindividual observada en las concentraciones plasmáticas del sulfóxido de albendazol, aún en el estado estacionario (25), puede ser debida a la escasa solubilidad del albendazol en agua, lo cual puede producir diferencias en la absorción o bien a que la disolución "in vivo" del albendazol a partir de la forma farmacéutica es lenta y errática (19,22,25,49).

Prieto y cols. (49), realizaron un estudio de absorción "in vivo" en ratas, encontrando que los niveles tisulares fueron significativamente mayores después de la administración por vía gástrica. Los autores proponen que ésta puede ser la principal vía de absorción del albendazol, sin descartar la posibilidad de que la absorción intestinal sea una vía secundaria, tanto para el fármaco como para su metabolito.

Recientemente se realizó un estudio de absorción en ratas (50), empleando los métodos de intestino invertido y estómago perfundido encontrándose que la absorción del albendazol es preferentemente gástrica aunque también se encontraron concentraciones apreciables en el yeyuno e ileón, siendo el mecanismo de absorción por transporte pasivo.

En un estudio realizado por González y cols. (51), se evaluó tanto la solubilidad, como las características de liberación, en diferentes medios de disolución de 3 productos conteniendo albendazol como único principio activo. La solubilidad se determinó por el método de Yalkowski, empleando 8 disolventes y en la disolución se evaluaron 3 diferentes medios. Se encontró que aquellos medios en los que el albendazol presentó una mayor solubilidad fueron: HCl 1N, HCl 0.3% y HCl-MeOH 2% a temperatura ambiente. Por otra parte, los medios de disolución que permitieron hacer una diferenciación entre lotes y presentaron la mejor eficiencia de disolución fueron: HCl 0.1N y el HCl 1N.

La distribución del albendazol en humanos también ha sido poco estudiada, en pacientes con hidatidosis se han determinado concentraciones de sulfóxido de albendazol en fluido quístico, bilis, hígado y pulmón (47). En lo que se refiere al paso del sulfóxido del albendazol hacia el líquido cefalorraquídeo (LCR) en humanos, en un estudio realizado en 18 pacientes, los niveles promedio en LCR fueron de 0.392 µg/ml, que corresponden aproximadamente al 43% de la dosis administrada y demuestran la permeabilidad del sulfóxido de albendazol al espacio subaracnoideo, por un proceso de difusión pasiva (40).

Como ya se mencionó el albendazol se metaboliza extensamente y en humanos se han identificado 8 metabolitos en orina (19), los cuales se presentan en la figura 2. De ellos, el principal metabolito es el sulfóxido de albendazol, aunque también se han detectado en pequeñas concentraciones el 2-amino sulfóxido, la 2-amino sulfona, un metabolito fenólico, la 2-hidroxiopropil sulfona y la 3-hidroxiopropil sulfona. Estudios "in vitro" empleando microsomas, han demostrado que la sulfoxidación y la sulfonación ocurren en la fracción microsomal, en diferentes sistemas enzimáticos.

En la sulfoxidación, la cual no se lleva a cabo sin la presencia del NADPH, intervienen el sistema flavin monooxigenasa y el citocromo P-450 dependiente de monooxigenasas. El albendazol induce su propio metabolismo vía sulfonación (47).

Después de la biotransformación que sufre el albendazol, sus

principales metabolitos son eliminados por la orina preferentemente (19-21). La vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del sulfónido de albendazol en humanos oscila entre 8 y 11 hrs (18-20,25). Marriner y cols. (22) evaluaron la depuración renal del sulfónido y encontraron un valor promedio de 486 ml/h.

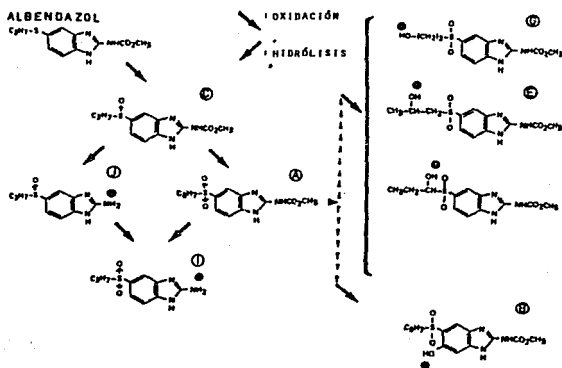


FIG. 2. METABOLITOS DEL ALBENDAZOL IDENTIFICADOS EN ORINA.

### III. PARTE EXPERIMENTAL.

#### 3.1. Método analítico para la cuantificación de albendazol y su principal metabolito, sulfóxido de albendazol.

El método analítico utilizado para la cuantificación del albendazol y/o sulfóxido de albendazol en plasma, fué el reportado por Hurtado y cols. (52).

##### 3.1.1. Material y equipo.

Balanza analítica Sartorius, modelo 1801  
Centrífuga Beckman, modelo TJ-6,  
Agitador Vortex Thermolyne, modelo 16700  
Cartuchos Sep-Pak C18, Waters  
Cromatógrafo de líquidos Beckman, equipado con:  
Controlador de gradiente, modelo 420  
Bomba, modelo 110 B  
Inyector Altex, modelo 427  
Detector uv-vis, modelo 164

##### 3.1.2. Reactivos.

Estándar secundario de albendazol, SKF (México).  
Estándar secundario de sulfóxido de albendazol, SKF (Filadelfia).  
Estándar secundario de mebendazol, ICN (México).  
Fosfato de potasio monobásico, R.A. (J.T.Baker)  
Fosfato de amonio monobásico, R.A. (J.T.Baker)  
Hidróxido de sodio, R.A. (J.T.Baker)  
Metanol, R.A. y HPLC (J.T.Baker)  
Dimetilsulfóxido (DMSO), R.A. (Merk)  
Agua desionizada y filtrada.

##### 3.1.3. Soluciones.

- Hidróxido de sodio 0.8 M  
- Solución amortiguadora de fosfato de amonio 0.017 M, pH 5.5.  
Pesar 1.99 g de fosfato de amonio, disolver y aforar a 1000 ml con agua desionizada. Ajustar el pH a 5.5 con NaOH 0.8 M.

- Solución amortiguadora de fosfato de potasio 0.05 M, pH 5.7. Pesar 6.87 g de fosfato de potasio, disolver y aforar a 1000 ml con agua desionizada. Ajustar el pH a 5.7 con NaOH 0.8 M.
- Solución amortiguadora de fosfato de potasio 0.01 M, pH 7.4. Pesar 1.37 g de fosfato de potasio, disolver y aforar a 1000 ml con agua desionizada. Ajustar el pH a 7.4 con NaOH 0.8 M.
- Soluciones estándar de albendazol y sulfóxido de albendazol en plasma. Pesar por separado 10 mg de albendazol y sulfóxido de albendazol, añadir a cada uno 1 ml de DMSO y 1 ml de metanol R.A., disolver y aforar a 10 ml con metanol (conc.:1000 µg/ml). Transferir 1 ml de cada solución anterior a un matraz volumétrico de 10 ml y aforar al volumen con metanol R.A. (conc.:100 µg/ml). Tomar una alícuota de 200 µl, de la solución de 100 µg/ml y aforar a 10 ml con plasma (Sol.A=2.0 µg/ml).
- Soluciones estándar de albendazol y sulfóxido de albendazol en orina. Pesar por separado 10 mg de albendazol y sulfóxido de albendazol, añadir a cada uno 1 ml de DMSO y 1 ml de metanol R.A., disolver y aforar a 10 ml con orina (conc.:1000 µg/ml). Transferir 1 ml de cada solución anterior a un matraz volumétrico de 10 ml y aforar al volumen con agua (conc.:100 µg/ml). Tomar una alícuota de 750 µl de la solución de 100 µg/ml y aforar a 10 ml con agua (Sol.B=7.5 µg/ml).
- Solución estándar de mebendazol en metanol (estándar interno). Pesar 5.0 mg de mebendazol, añadir 1 ml de DMSO y 1 ml de metanol R.A., disolver y aforar a 50 ml con metanol (conc.:100 µg/ml), de esta solución tomar 5 ml y aforar con metanol a 10 ml (conc.: 50 µg/ml). De esta última solución tomar 1 ml y aforar a 10 ml con metanol para obtener una concentración final de 5.0 µg/ml.

### 3.1.4. Procedimiento.

#### 3.1.4.1. Preparación de la curva patrón albendazol/sulfóxido de albendazol.

En plasma: de la solución A (2.0 µg/ml) tomar 5 ml y aforar a 10 ml con plasma (conc.: 1.0 µg/ml), de la solución anterior tomar 5 ml y aforar a 10 ml con plasma (conc.: 0.5 µg/ml), de esta solución tomar 5 ml y aforar a 10 ml con plasma (conc.: 0.25



$\mu\text{g/ml}$ ), de la solución anterior tomar 5 ml y aforar a 10 ml con plasma (conc.:  $0.125 \mu\text{g/ml}$ ), de esta última solución tomar 5 ml y aforar a 10 ml con plasma para obtener una concentración final de  $0.0625 \mu\text{g/ml}$ .

En orina: de la solución B ( $7.5 \mu\text{g/ml}$ ) tomar 5 ml y aforar a 10 ml con agua (conc.:  $3.75 \mu\text{g/ml}$ ), de la solución anterior tomar 5 ml y aforar a 10 ml con agua (conc.:  $1.875 \mu\text{g/ml}$ ), de esta solución tomar 5 ml y aforar a 10 ml con agua (conc.:  $0.9375 \mu\text{g/ml}$ ), de la solución anterior tomar 5 ml y aforar a 10 ml con agua (conc.:  $0.4678 \mu\text{g/ml}$ ), de esta última solución tomar 5 ml y aforar a 10 ml con agua para obtener una concentración final de  $0.2343 \mu\text{g/ml}$ .

#### 3.1.4.2. Preparación de las muestras.

Las muestras biológicas tanto de plasma como de orina se prepararon de la siguiente manera: A 2 ml de plasma u orina se les añadieron 150 ó 200  $\mu\text{l}$  de estándar interno respectivamente y 2 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, se agitó durante 30 s en vortex, la muestra se pasó a través de un cartucho Sep-Pak  $\text{C}_{18}$  (activado \*), a continuación se lava el cartucho con 20 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y 1 ml de una mezcla metanol-agua (20:80 v/v) desechando la solución eluida. Posteriormente se pasan por el cartucho 3 ml de metanol R.A. los cuales se evaporan a sequedad en baño de agua a  $40^\circ\text{C}$  y bajo corriente de nitrógeno. La muestra se reconstituyó con 100  $\mu\text{l}$  de metanol R.A. y se inyectaron 25  $\mu\text{l}$  al cromatógrafo. En la figura 3 se presenta el diagrama correspondiente a la preparación de la muestra.

\* Activación del cartucho Sep-Pak: pasar a través del cartucho 5 ml de metanol R.A. y después 5 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 5.5

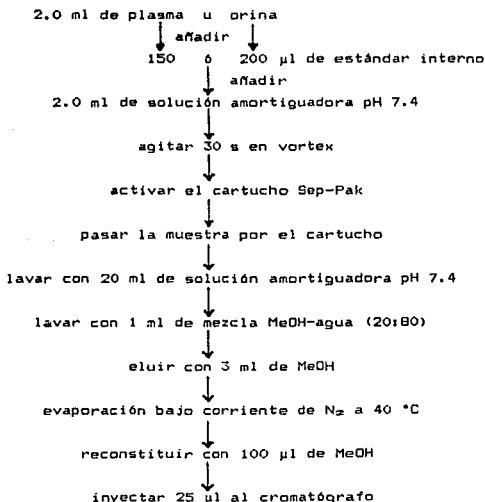
#### 3.1.4.3. Condiciones cromatográficas utilizadas para la cuantificación.

- Columna de octadecil silano ( $\text{C}_{18}$ ) de  $250 \times 4.6 \text{ mm}$ , con tamaño de partícula de  $5 \mu$ .

- Fase móvil: metanol-solución amortiguadora de fosfatos pH 5.7 (70:30 v/v)
- Flujo: 0.8 ml/min
- Longitud de onda: 295 nm
- Sensibilidad del detector: 0.005 a.u.f

Una vez inyectadas las muestras, se determinó la relación de alturas sulfóxido de albendazol/estándar interno y albendazol/estándar interno.

Fig. 3. Diagrama de flujo de la preparación de las muestras.



### 3.2. Validación del método analítico en plasma y orina.

#### 3.2.1. Selectividad.

Para evaluar este parámetro se prepararon blancos de plasma y orina, así como muestras de ambos fluidos añadidos con albendazol, sulfóxido de albendazol y mebendazol, y se analizaron de acuerdo a lo especificado en la sección 3.1.4.2.

#### 3.2.2. Linearidad.

Para determinar si la relación de alturas albendazol/estándar interno y sulfóxido de albendazol/estándar interno era lineal, se prepararon 3 curvas patrón en plasma y 3 en orina en el intervalo de concentraciones de 0.062 - 2.0 y de 0.234 - 3.75  $\mu\text{g}/\text{ml}$  respectivamente.

#### 3.2.3. Concentración mínima cuantificable.

En plasma: dado que la determinación de los niveles plasmáticos sería en el estado estacionario, no se consideró necesario hacer la determinación de este parámetro.

En orina: se prepararon por triplicado en un mismo día muestras urinarias adicionadas de albendazol y sulfóxido de albendazol a concentraciones de 0.078 y 0.156  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  de acuerdo a la técnica descrita en 3.1.4.2., determinándose el coeficiente de variación en por ciento a cada concentración.

#### 3.2.4. Exactitud.

Se prepararon por duplicado curvas patrón de albendazol/sulfóxido de albendazol en plasma y orina en el intervalo de concentraciones especificado en la sección 3.1.4.1. A su vez se preparó una curva estándar en metanol a concentraciones iguales a las plasmáticas o urinarias y se evaluó la exactitud del método determinando el rendimiento en la extracción a cada concentración.

#### 3.2.5. Repetibilidad.

Este parámetro se evaluó en un mismo día de trabajo, bajo condiciones idénticas de analista, equipo y laboratorio. Se pre-

pararon 3 curvas patrón de albendazol/sulfóxido de albendazol tanto en plasma como en orina siguiendo el procedimiento descrito en 3.1.4.2. y se determinó la media, desviación estándar y coeficiente de variación en porciento.

### 3.2.6. Estabilidad.

En plasma: en este estudio no se determinó la estabilidad en plasma considerando que este parámetro ya había sido establecido en un trabajo previo (47).

En orina: para determinar la estabilidad del albendazol y el sulfóxido de albendazol en orina, se prepararon 10 muestras conteniendo 1.075 µg/ml de albendazol/sulfóxido de albendazol las cuales se mantuvieron en congelación a -4 °C durante 4 semanas y se analizaron por duplicado a las: 0, 1, 2, 3 y 4 semanas.

### 3.3. Diseño y evaluación de dos regímenes de dosificación.

El presente trabajo comprendió dos estudios, en el primero de ellos a cada paciente del grupo se le administró albendazol a una dosis de 7.5 mg/kg cada 12 horas, con el fin de determinar los niveles en el estado estacionario bajo este regimen de dosificación. En la segunda parte del trabajo se realizó un estudio comparativo con otro grupo de pacientes, de los niveles en el estado estacionario después de administrar a cada paciente una dosis de 15 mg/kg de peso, repartida en tres tomas (5 mg/kg t.i.d.) o bien la misma dosis en dos tomas (7.5 mg/kg b.i.d.)

Estudio I. Administración de una dosis oral de albendazol de 15 mg/kg/día, dos veces al día (7.5 mg/kg cada 12 hrs).

1) Protocolo. En el estudio participaron 8 pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) con diagnóstico de neurocisticercosis (NCC) parenquimatosa y/o subaracnoidea, confirmado por tomografía y/o resonancia magnética y pruebas inmunológicas. Los pacientes permanecieron hospitalizados durante todo el estudio y no se les administró esteroides durante el mismo. A todos ellos se les efectuaron pruebas de funcionamiento hepático y renal, así como pruebas bioquímicas de gabinete

te, encontrándose valores dentro de los límites normales. Los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio y se les solicitó su consentimiento para participar en el mismo. En la tabla 1 se presentan las características físicas de este grupo de pacientes.

2) Manejo de muestras sanguíneas. Todas las muestras (10 ml) fueron colectadas en tubos previamente heparinizados, se separó el plasma por centrifugación y se almacenó a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis por CLAR, de acuerdo a lo establecido en 3.1.4.2.

La muestra blanco ( $t=0$ ) de cada paciente se colectó antes de iniciar el estudio y todas las muestras se analizaron dentro del primer mes después de haber realizado la toma.

3) Estudio. A los pacientes se les administró una dosis oral de 15 mg/kg/día de albendazol (Zental, tabletas de 200 mg), repartida en dos tomas (8 am y 8 pm) durante 8 días. Los días 6, 7 y 8 del tratamiento se tomaron muestras sanguíneas, minutos antes de la administración del medicamento ( $C_p$  mínima).

Tabla 1. Características físicas de los pacientes que participaron en el Estudio I.

#	PACIENTE	SEXO	EDAD (años)	TALLA (mt)	PESO (kg)
1	EVA	M	39	1.60	66.0
2	JPM	M	28	1.54	56.0
3	BMC	M	33	1.68	71.5
4	NCB	F	22	1.62	54.0
5	SBA	M	41	1.68	65.3
6	APF	M	42	1.72	78.0
7	HJC	M	17	1.65	73.0
8	CGC	M	39	1.75	70.0
	$\bar{x}$		32.6	1.65	66.73
	s		9.4	0.06	8.28

**Estudio II.** Comparación de los niveles plasmáticos al administrar el albendazol a una dosis de 15 mg/kg/día dos o tres veces al día (7.5 mg/kg cada 12 hrs ó 5.0 mg/kg cada 8 hrs).

1) **Protocolo.** En el estudio participaron 10 pacientes del INNN con diagnóstico de NCC parenquimatosa, confirmado por tomografía y/o resonancia magnética, así como por pruebas inmunológicas; los cuales se dividieron aleatoriamente en 2 grupos de 5 cada uno. Los pacientes permanecieron hospitalizados durante todo el estudio, todos ellos con función hepática y renal normal confirmadas por pruebas de laboratorio. A ninguno de ellos se les administró esteroides, fueron informados de los objetivos del estudio y se les solicitó su consentimiento para participar en el mismo. En la tabla 2 se presentan las características físicas de este grupo de pacientes.

2) **Manejo de muestras sanguíneas.** De la misma forma que en el Estudio I (inciso 2).

3) **Manejo de muestras urinarias.** La muestra blanco de orina ( $t=0$ ) de cada paciente se colectó antes de iniciar el tratamiento.

Se midió el volumen total de orina excretado en el intervalo de 8 am a 4 pm el día 7 y de 8 am a 8 pm el día 13 en el caso del grupo I, de 8 am a 8 pm el día 7 y de 8 am a 4 pm el día 13 en el caso del grupo II. Se tomó una alícuota y almacenó a  $-4^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis por CLAR, de acuerdo a lo establecido en 3.1.4.2.

Todas las muestras se analizaron dentro del primer mes después de haberse realizado la colección de la orina.

4) **Estudio.** Al grupo I de pacientes se les administró albendazol (Zentel, tabletas de 200 mg), a una dosis oral de 15 mg/kg/día, cada 8 horas (8 am, 4 pm y 12 pm) durante los primeros 7 días del tratamiento, seguido de la misma dosis pero administrada cada 12 horas (8 am y 8 pm), durante los días 8 al 13. Las muestras sanguíneas se colectaron minutos antes de la ingestión del medicamento, el día 5 a las: 8 am, 4 pm y 12 pm ( $C_p$  mínima) y los días 6 y 7 a las: 8 am, 10 am, 12 am, 2 pm y 4 pm. El día 7 también se colectó la orina excretada. El día 11 se tomaron muestras sanguíneas minutos antes de la ingestión del medicamento

(8 am y 8 pm) y los días 12 y 13 a las 8 am, 10 am, 12 am, 2 pm, 4 pm y 8 pm. El día 13 también se colectó la orina excretada. Al grupo II se le administró la misma dosis de albendazol (15 mg/kg/día), iniciando con el régimen de cada 12 horas durante los días 1 al 7 del tratamiento, seguido de la misma dosis pero administrada cada 8 horas del día 8 al 13. La toma de muestras se realizó de la misma forma que para el grupo I. En la figura 3a se presenta el esquema de dosificación y tiempos de muestreo del Estudio II.

Una vez cuantificadas las muestras, se determinaron niveles en el estado estacionario, área bajo la curva y concentración plasmática máxima en el intervalo de dosificación, tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima, cantidad excretada en un intervalo de dosificación y se realizaron los análisis estadísticos ("t" student) para determinar si existían diferencias significativas entre grupos.

Tabla 2. Características físicas de los pacientes que participaron en el estudio II.

#	PACIENTE	SEXO	EDAD (años)	TALLA (mt)	PESO (kg)
1	JFCG	M	22	1.80	81.5
2	ARD	F	18	1.61	51.0
3	ANC	M	30	1.74	75.0
4	JVC	M	40	1.61	66.5
5	MERN	F	31	1.54	55.0
6	VCV	M	33	1.61	56.0
7	ZSR	F	33	1.43	55.0
8	FCR	F	25	1.44	42.5
9	MVC	M	58	1.59	50.0
10	MEPN	F	40	1.62	50.0
	$\bar{x}$ =		33	1.60	58.3
	s=		11.3	0.11	12.3

\* Pacientes 1-5 = GRUPO I  
 Pacientes 6-10 = GRUPO II

Fig. 3a. Esquema de dosificación y tiempo de muestreo del estudio II.

GRUPO I		DOSIS: 5 mg/kg, cada 8 horas (TID)				DOSIS: 7.5 mg/kg, cada 12 horas (SID)			
Días de tratamiento		1 - 4	5	6	7	8 - 10	11	12	13
		Tiempo de muestreo				Tiempo de muestreo			
sangre			8 AM	8 AM	8 AM	8 AM	8 AM	8 AM	8 AM
			4 PM	10 AM	10 AM	8 PM	10 AM	10 AM	10 AM
			12 PM	12 AM	12 AM		12 AM	12 AM	12 AM
			2 PM	2 PM	4 PM	2 PM	2 PM	4 PM	4 PM
orina				4 PM	4 PM		4 PM	4 PM	4 PM
							8 PM	8 PM	8 PM
									Bas - 8pa
GRUPO II		DOSIS: 7.5 mg/kg, cada 12 horas (SID)				DOSIS: 5 mg/kg, cada 8 horas (TID)			
Días de tratamiento		1 - 4	5	6	7	8 - 10	11	12	13
		Tiempo de muestreo				Tiempo de muestreo			
sangre			8 AM	8 AM	8 AM	8 AM	8 AM	8 AM	8 AM
			8 PM	10 AM	10 AM	4 PM	10 AM	10 AM	10 AM
				12 AM	12 AM	12 PM	12 AM	12 AM	12 AM
				2 PM	2 PM	2 PM	2 PM	2 PM	2 PM
orina				4 PM	4 PM		4 PM	4 PM	4 PM
							8 PM	8 PM	8 PM
									Bas - 4pa



#### IV. RESULTADOS.

A continuación se presentan los resultados obtenidos siguiendo los lineamientos descritos en el capítulo III.

4.1. Validación del método analítico para la cuantificación de albendazol y su principal metabolito, sulfóxido de albendazol en plasma y orina.

##### 4.1.1. Selectividad.

En las figuras 4 y 5 se presentan los cromatogramas típicos obtenidos al analizar muestras blanco de plasma y orina, así como a las que se les añadieron el fármaco, su metabolito y el estándar interno. Se observa que los tiempos de retención del sulfóxido de albendazol, mebendazol y albendazol en plasma fueron: 4.46, 8.02 y 13.21 min y en orina: 4.88, 7.4 y 10.5 min respectivamente.

##### 4.1.2. Linealidad.

Los valores promedio de linealidad resultantes de analizar 3 curvas patrón fueron los siguientes:

- Sulfóxido de albendazol en plasma:  $r=0.9999$ ,  $m=4.1322$  y  $b=0.1453$  (rango de concentración 0.062-2.0  $\mu\text{g/ml}$ ) (figura 6)
- Albendazol en plasma:  $r=0.9999$ ,  $m=2.1466$  y  $b=-0.0275$  (rango de concentración 0.062-2.0  $\mu\text{g/ml}$ ) (figura 7)
- Sulfóxido de albendazol en orina:  $r=0.9999$ ,  $m=1.8396$  y  $b=0.0454$  (rango de concentración 0.234-3.75  $\mu\text{g/ml}$ ) (figura 8)
- Albendazol en orina:  $r=0.9999$ ,  $m=0.8168$  y  $b=0.0488$  (rango de concentración 0.234-3.75  $\mu\text{g/ml}$ ) (figura 9)

Donde:  $r$ =coeficiente de correlación,  $m$ =pendiente y  $b$ =ordenada al origen.

##### 4.1.3. Concentración mínima cuantificable.

Bajo las condiciones cromatográficas empleadas se encontró que la concentración mínima cuantificable en orina para el sulfóxido de albendazol fue de 0.078  $\mu\text{g/ml}$  y para el albendazol de 0.105  $\mu\text{g/ml}$ , considerando que el coeficiente de variación en porciento (C.V.%) no debía ser mayor al 10%.

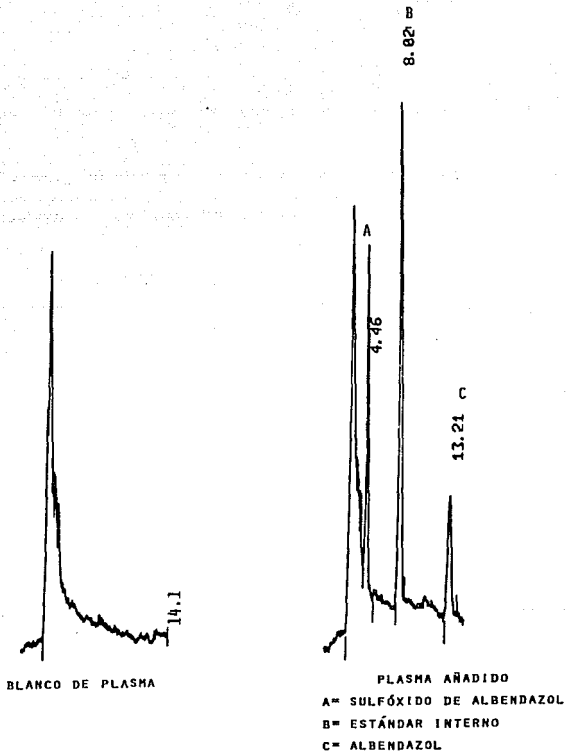


FIG. 4. SELECTIVIDAD EN PLASMA

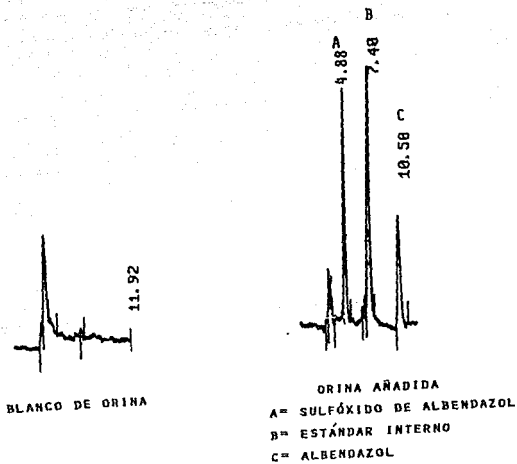


FIG. 5. SELECTIVIDAD EN ORINA

**LINEARIDAD EN PLASMA**  
**Sulfóxido de albendazol**

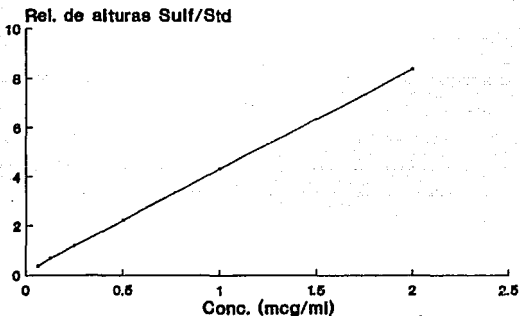


Fig.6  $r=0.9999$ ,  $m=4.1322$ ,  $b=0.1453$

**LINEARIDAD EN PLASMA**  
**Albendazol**

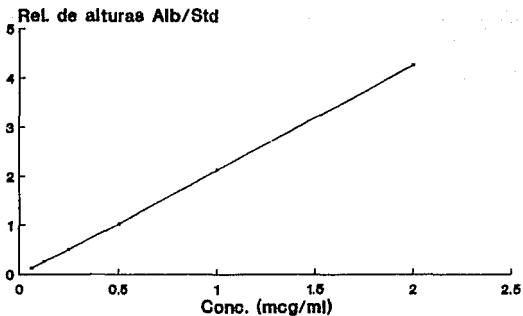


Fig.7  $r=0.9999$ ,  $m=2.1466$ ,  $b=0.0275$

**LINEARIDAD EN ORINA**  
**Sulfóxido de albendazol**

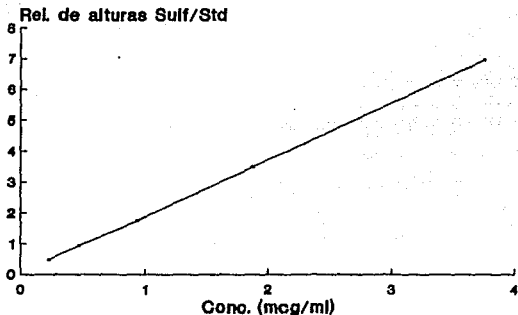


Fig.8  $r=0.9999$ ,  $m=1.8396$ ,  $b=0.0454$

**LINEARIDAD EN ORINA**  
**Albendazol**

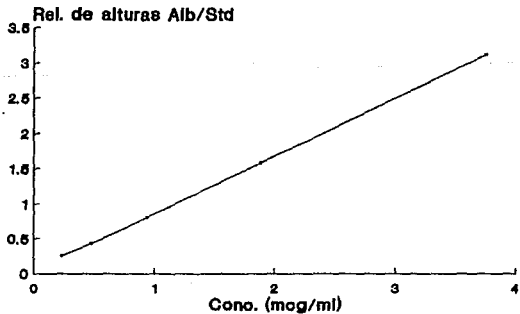


Fig.9  $r=0.9999$ ,  $m=0.8168$ ,  $b=0.0488$

#### 4.1.4. Exactitud.

La exactitud se evaluó de acuerdo a lo especificado en 3.2.4. y los resultados se presentan en las tablas 3 a 6.

Tabla 3. Exactitud del método analítico para cuantificar albendazol en plasma.

Conc. añadida ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Exactitud (%)
0.062	0.051	82.3
0.125	0.110	88.0
0.250	0.236	94.4
0.500	0.485	97.0
1.0	0.978	97.8
2.0	1.987	99.4

% de exactitud promedio = 93.2

Tabla 4. Exactitud del método analítico para cuantificar sulfóxido de albendazol en plasma.

Conc. añadida ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Exactitud (%)
0.062	0.056	90.3
0.125	0.116	92.8
0.250	0.241	96.4
0.500	0.487	97.4
1.0	0.982	98.2
2.0	1.993	99.7

% de exactitud promedio = 95.8

Tabla 5. Exactitud del método analítico para cuantificar albendazol en orina.

Conc. añadida ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Exactitud (%)
0.234	0.218	93.2
0.468	0.447	95.5
0.937	0.923	98.5
1.875	1.856	98.9
3.750	3.661	97.6

% de exactitud promedio = 96.7

Tabla 6. Exactitud del método analítico para cuantificar sulfoxido de albendazol en orina.

Conc. añadida ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. recuperada ( $\mu\text{g/ml}$ )	Exactitud (%)
0.234	0.221	94.4
0.468	0.453	96.8
0.937	0.916	97.8
1.875	1.861	99.3
3.750	3.690	98.4

% de exactitud promedio = 97.3

#### 4.1.5. Repetibilidad.

El valor del coeficiente de variación en por ciento más alto que se obtuvo para el albendazol fue de 3.92 y 3.28 % en plasma y orina respectivamente y para el sulfoxido de albendazol de 7.7 y 3.7 % en el rango de concentraciones de 0.062 a 2.0  $\mu\text{g/ml}$  en plasma y de 0.234 a 3.75  $\mu\text{g/ml}$  en orina.

#### 4.1.6. Estabilidad.

Los resultados del estudio de estabilidad de albendazol y sulfóxido de albendazol en orina, se presentan en las tablas 7 y 8.

Tabla 7. Estabilidad (-4 °C) de las muestras de orina conteniendo albendazol.

tiempo (semana)	Concentración en orina (µg/ml)	
0	1.863	1.871
1	1.869	1.869
2	1.861	1.865
3	1.858	1.863
4	1.858	1.862
$\bar{x} = 1.864$		
$s = 0.005$		C.V. = 0.2%

Tabla 8. Estabilidad (-4 °C) de las muestras de orina conteniendo sulfóxido de albendazol.

tiempo (semana)	Concentración en orina (µg/ml)	
0	1.870	1.867
1	1.871	1.869
2	1.871	1.866
3	1.871	1.868
4	1.870	1.868
$\bar{x} = 1.869$		
$s = 0.002$		C.V. = 0.1%



**4.2. Farmacocinética clínica del albendazol: Evaluación de dos regímenes de dosificación.**

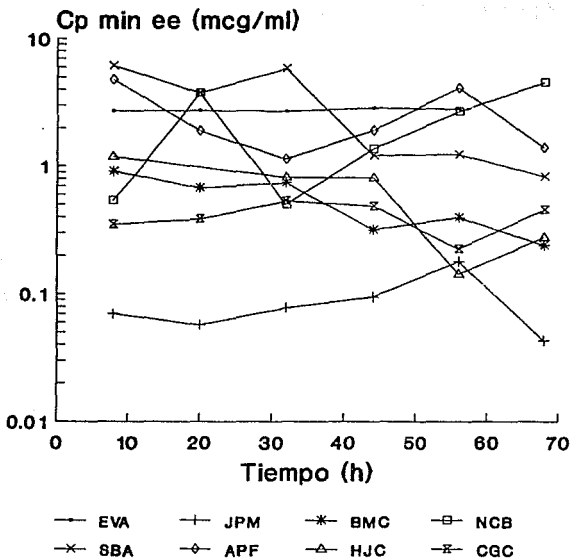
**Estudio I.** Administración de una dosis oral de albendazol de 15 mg/kg/día, dos veces al día (7.5 mg/kg cada 12 hrs).

Al igual que en otros estudios (22,25,48), bajo este régimen de dosificación, no se detectó el albendazol, únicamente se cuantificó su metabolito activo, el sulfóxido de albendazol. El estudio se llevó a cabo de acuerdo a lo establecido en el protocolo descrito en la sección 3.3.

Los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol en el estado estacionario ( $C_{p, \text{estac}}$ ) de cada paciente se presentan en la tabla 9 y en la figura 10 la gráfica correspondiente a estos niveles.

Tabla 9. Niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol en el estado estacionario [ $C_{p, \text{estac}}$  ( $\mu\text{g/ml}$ )]. Después de administrar una dosis de 15 mg/kg/día y un intervalo de dosificación de 12 hrs. (Tiempo de muestreo: 8 am y 8 pm).

Paciente	Día 6	Día 7	Día 8
	8 am / 8 pm	8 am / 8 pm	8 am / 8 pm
EVA	2.711 / 2.734	2.690 / 2.868	2.789 / -----
JPM	0.070 / 0.057	0.078 / 0.095	0.180 / 0.043
BMC	0.913 / 0.678	0.742 / 0.319	0.395 / 0.241
NCB	0.538 / 3.747	0.502 / 1.369	2.668 / 4.510
SBA	6.132 / 3.750	5.819 / 1.215	1.233 / 0.827
APF	4.786 / 1.891	1.133 / 1.917	4.079 / 1.397
HJC	1.191 / -----	0.818 / 0.814	0.143 / 0.277
CGC	0.350 / 0.386	0.533 / 0.488	0.225 / 0.454



**Fig.10. Niveles plasmáticos en el estado estacionario, después de administrar una dosis de 15 mg/kg/día cada 12 hrs.**

Estudio II. Comparación de los niveles plasmáticos al administrar el albendazol a una dosis de 15 mg/kg/día dos o tres veces al día (7.5 mg/kg cada 12 hrs ó 5.0 mg/kg cada 8 hrs).

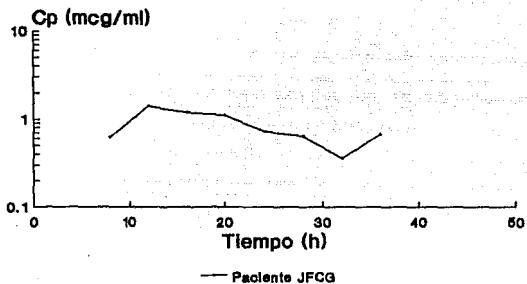
En este estudio se pudo detectar el albendazol en muestras de orina de dos de los pacientes, tanto después de la administración del albendazol dos veces al día como tres veces al día y también se detectó en las muestras plasmáticas de dos pacientes al administrar el fármaco cada 8 hrs. Los valores obtenidos se presentan en la tabla 10.

Tabla 10. Pacientes en los que se cuantificó y/o detectó el albendazol.

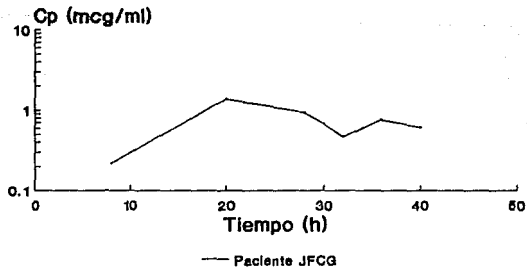
Paciente \ Gpo. \ Día \ Hr \ Fluído biológico \ Cant. albendazol

Paciente	Gpo.	Día	Hr	Fluído biológico	Cant. albendazol
JFCG	I	7	8-16	orina	0.17 µg
		13	8-20	orina	0.18 µg
ARD	I	7	8-16	orina	1.05 µg
		13	8-20	orina	0.48 µg
		7	8-16	plasma	no cuantificable
JVC	I	6	8-16	plasma	no cuantificable

De acuerdo al protocolo del estudio II se determinaron los niveles plasmáticos de sulfóxido de albendazol a los diferentes tiempos de muestreo (tomando las muestras antes de la administración del medicamento). Los resultados se presentan en el apéndice. La representación gráfica de la concentración plasmática mínima en el estado estacionario ( $C_{p_{min}}$ ) y el área bajo la curva promedio, al administrar el fármaco 3 ó 2 veces al día ( $ABC_{0-8}$  y  $ABC_{0-12}$ ) de cada paciente se presenta en las figuras 11-20.



**Fig.11. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día t.i.d.**



**Fig.11. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día b.i.d.**

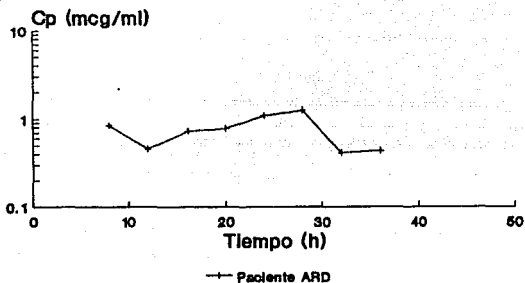


Fig.12. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día t.i.d.

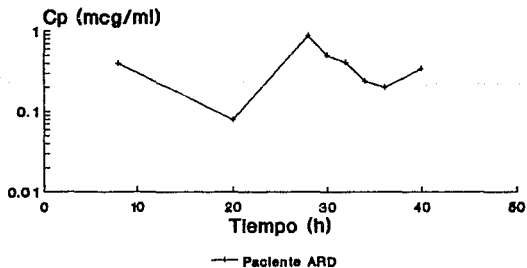


Fig.12. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día b.i.d.

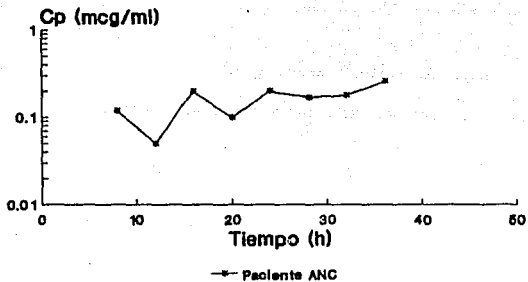


Fig.13. Niveles plasmáticos en el estado estacionario. D = 15 mg/kg/día t.i.d.

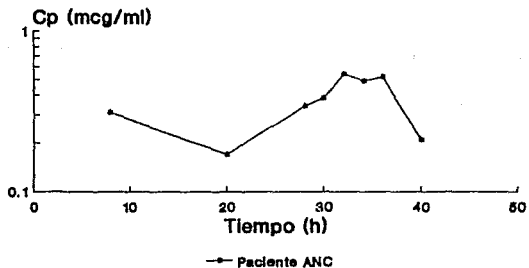
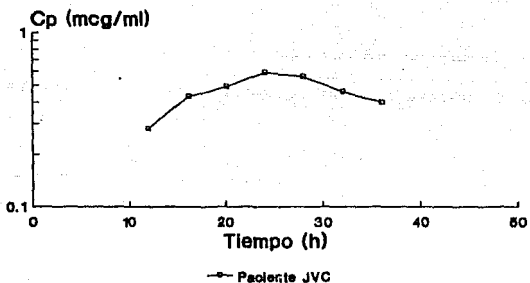
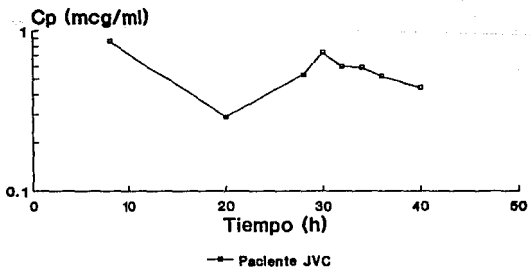


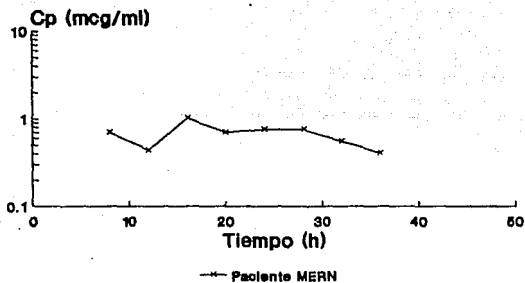
Fig.13. Niveles plasmáticos en el estado estacionario. D = 15 mg/kg/día b.i.d.



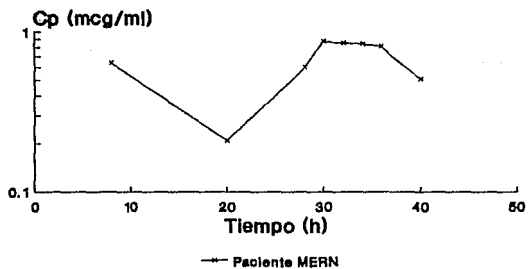
**Fig.14. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.**  
**D = 15 mg/kg/día t.i.d.**



**Fig.14. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.**  
**D = 15 mg/kg/día b.i.d.**

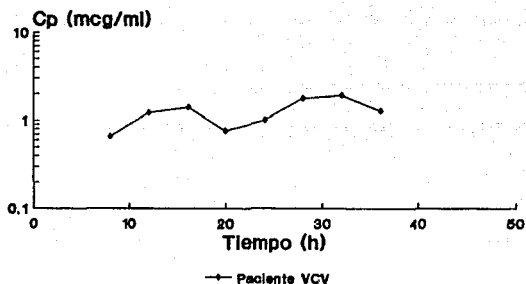


**Fig.15. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 16 mg/kg/día t.i.d.**

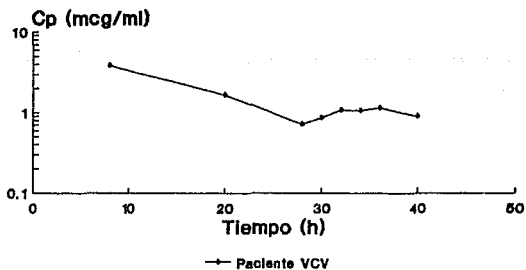


**Fig.15. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 16 mg/kg/día b.i.d.**

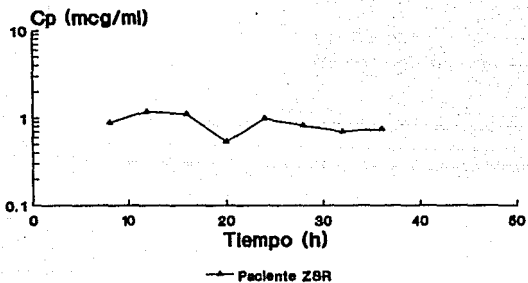




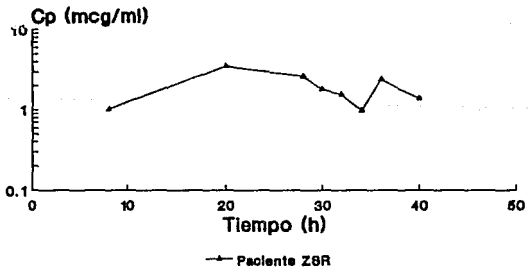
**Fig.16. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día t.i.d.**



**Fig.16. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día b.i.d.**



**Fig.17. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.**  
**D = 15 mg/kg/día t.i.d.**



**Fig.17. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.**  
**D = 15 mg/kg/día b.i.d.**

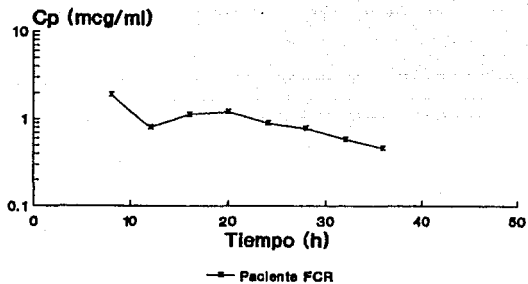


Fig.18. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día t.i.d.

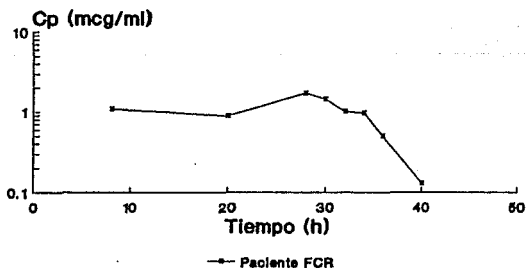
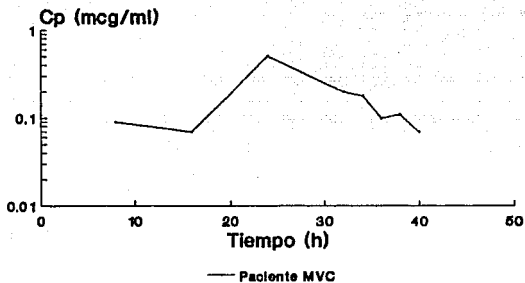
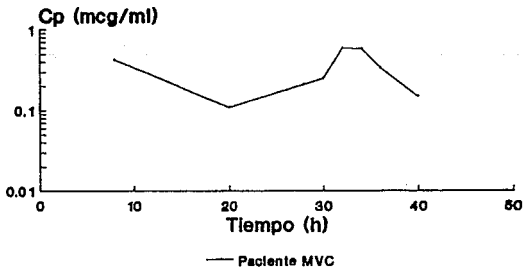


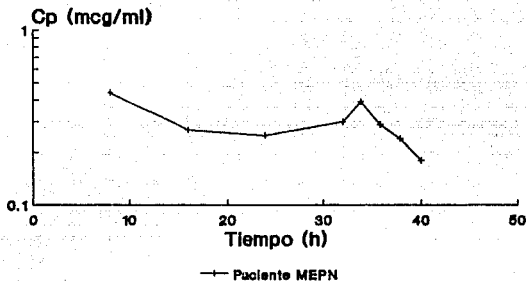
Fig.18. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día b.i.d.



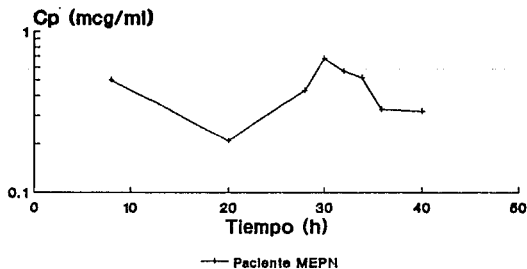
**Fig.19. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día t.i.d.**



**Fig.19. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día b.i.d.**



**Fig.20. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día t.i.d.**



**Fig.20. Niveles plasmáticos en el estado estacionario.  
D = 15 mg/kg/día b.i.d.**

En la tabla II se presentan los datos de concentración plasmática mínima promedio en el estado estacionario ( $Cp_{\text{mínimo}}$ ) de ambos grupos de pacientes y en la figura 21 la representación gráfica de estos resultados.

Tabla II. Valores promedio de concentración plasmática mínima de sulfóxido de albendazol en el estado estacionario después de la administración de una dosis de 15 mg/kg/día de albendazol. a) c/8h y b) c/12h en los dos grupos estudiados.

$Cp_{\text{mínimo}}$  ( $\mu\text{g/ml}$ )

	t (hrs)	GRUPO I	GRUPO II
a)	8	0.58 (0.16)*	0.79 (0.30)*
	16	0.53 (0.23)	0.71 (0.24)
	24	0.72 (0.18)	0.88 (0.22)
	8	0.77 (0.26)	0.61 (0.14)
	16	0.41 (0.10)	0.51 (0.19)
	8	0.52 (0.12)	0.69 (0.27)
b)	16	0.49 (0.09)	0.63 (0.31)
	8	0.49 (0.12)	1.38 (0.63)
	20	0.43 (0.24)	1.28 (0.63)
	8	0.76 (0.19)	0.97 (0.52)
	20	0.47 (0.09)	0.63 (0.29)
	8	0.55 (0.13)	1.31 (0.53)
	20	0.33 (0.17)	0.45 (0.22)

\* (error estándar)

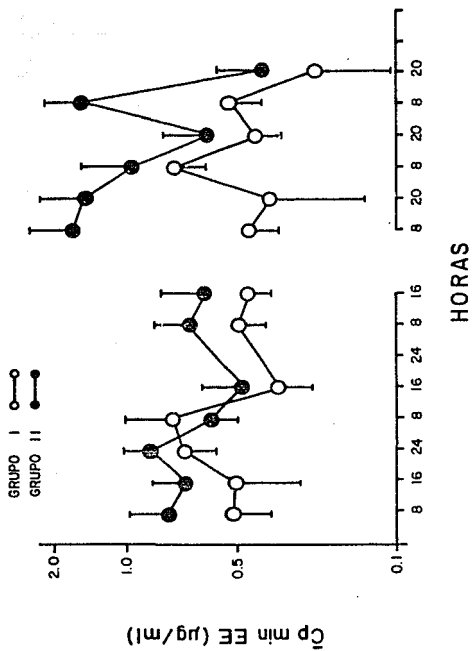


FIG. 21. VALORES PROMEDIO DE Cp vs t DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE 15 MG/KG/DÍA, C/8 H Y C/12 H.

En la tabla 12 se presentan los parámetros farmacocinéticos en el estado estacionario obtenidos después de administrar el alben-dazol a la misma dosis (15 mg/kg/día), cada 8 o 12 hrs a un mismo paciente, y en la tabla 13 los valores de área bajo la curva y área bajo la curva corregida por la dosis de cada paciente, bajo ambos regímenes de dosificación.



Tabla 12. Parametros farmacocinéticos obtenidos después de administrar el albendazol 2 ó 3 veces al día.

No Paciente	$\overline{Cp}_{max}$	$t_{max}$	$\overline{Cl}_{t}$	$\overline{Cl}_r$	U
	( $\mu\text{g/ml}$ )	(h)	( $\text{ml/min}$ )	( $\text{ml/min}$ )	( $\text{mg}$ )
	8h / 12h	8h / 12h	8h / 12h	8h / 12h	8h / 12h
1 JFCB	0.72 / 0.68	2 / 2	1274.70 / 1158.75	44.63 / 30.06	13.81 / 15.56
2 ARD	1.26 / 0.50	4 / 2	902.12 / 1501.50	30.06 / 33.86	13.32 / 9.02
3 ANC	0.20 / 0.54	2 / 4	4504.50 / 1945.53	33.63 / 7.03	2.98 / 2.16
4 JVC	0.59 / 0.73	2 / 2	1213.59 / 1218.32	23.08 / 13.64	5.70 / 5.60
5 MEÑN	0.76 / 0.87	2 / 2	621.89 / 863.56	10.37 / 15.78	3.33 / 7.31
6 VCV	1.94 / 1.08	6 / 4	578.70 / 592.59	16.19 / 10.38	10.93 / 7.18
7 ZSR	0.99 / 1.81	2 / 2	786.16 / 492.81	6.66 / 1.50	2.54 / 1.52
8 FCR	0.89 / 1.45	2 / 2	773.40 / 685.17	14.86 / 6.88	3.84 / 4.02
9 MVC	0.18 / 0.59	2 / 4	4629.63 / 1532.57	16.42 / 12.64	1.06 / 3.30
10 MEPN	0.39 / 0.68	2 / 4	1436.78 / 1192.61	1.26 / 8.26	0.18 / 2.77

Grupo I = Pacientes 1 - 5

Grupo II = Pacientes 6 - 10

$\overline{Cp}_{max}$  = Concentración plasmática máxima promedio en el estado estacionario

$t_{max}$  = Tiempo máximo para alcanzar  $\overline{Cp}_{max}$

51  $\overline{Cl}_t$  = Depuración total aparente promedio

$\overline{Cl}_r$  = Depuración renal promedio

U = Cantidad total excretada en orina

Tabla 13. Valores promedio de área bajo la curva y área bajo la curva corregida por dosis después de la administración del albendazol bajo ambos regímenes de dosificación.

No	Paciente	$\overline{ABC}_{0-8h}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )h	$\overline{ABC}_{0-12h}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )h	$\overline{ABC/D}_{0-8h}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )h $\times 10^{-2}$	$\overline{ABC/D}_{0-12h}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )h $\times 10^{-2}$
1	JFCG	5.23	8.63	1.31	1.44
2	ARD	7.39	4.44	1.85	1.11
3	ANC	1.48	5.14	0.37	0.86
4	JVC	4.12	6.84	1.37	1.37
5	MERN	5.36	7.72	2.68	1.93
6	VCV	11.52	11.25	2.88	2.81
7	ZSR	6.36	16.91	2.12	3.38
8	FCR	4.31	9.73	2.16	2.43
9	MVC	1.08	4.35	0.36	1.09
10	MEPN	2.32	5.59	1.16	1.40

Grupo I = Pacientes 1 - 5

Grupo II = Pacientes 6 - 10

$\overline{ABC}$  = Área bajo la curva promedio

$\overline{ABC/D}$  = Área bajo la curva promedio / dosis

## V. Discusión de resultados.

### 5.1. Validación del método analítico para la cuantificación de albendazol y su principal metabolito, sulfóxido de albendazol.

#### 5.1.1. Selectividad.

De acuerdo a los cromatogramas presentados en las figuras 4 y 5, se observa que los componentes endógenos del plasma u orina, no interfieren en la determinación del sulfóxido de albendazol, mebendazol o albendazol, también se observa una adecuada resolución de los picos, por lo que el método se consideró selectivo.

#### 5.1.2. Linealidad.

Dado que el coeficiente de correlación obtenido fue de 0.9999 en las 3 curvas preparadas en el rango de concentración de 0.062 a 2.0 µg/ml en plasma (figuras 6 y 7) y de 0.234 a 3.75 µg/ml en orina (figuras 8 y 9), el método analítico se consideró lineal en el rango de concentraciones estudiadas.

#### 5.1.3. Concentración mínima cuantificable.

De acuerdo a la especificación establecida para este parámetro en fluidos biológicos (53), el límite inferior para la cuantificación en orina fue de 0.078 µg/ml para el sulfóxido de albendazol y de 0.105 µg/ml para el albendazol.

#### 5.1.4. Exactitud.

Considerando que el rendimiento promedio de extracción en plasma fue de 93.2% (tabla 3) para el albendazol y 95.8% para el sulfóxido de albendazol (tabla 4), y en orina de 96.7% y 97.3% respectivamente (tablas 5 y 6), el método se consideró exacto.

#### 5.1.5. Repetibilidad.

El método analítico se consideró preciso, dado que ninguno de los coeficientes de variación en porcentaje fue mayor al 10% en el rango de concentraciones estudiado.

#### 5.1.6. Estabilidad.

En las tablas 7 y 8 se puede observar que el coeficiente de variación en porciento de las determinaciones realizadas durante 4 semanas, fue de 0.2% para el albendazol y de 0.1% para el sulfóxido de albendazol, lo que indica que las muestras urinarias pueden permanecer almacenadas a -4 °C durante un mes sin que sufran degradación.

Dadas las características del método analítico tanto en plasma como en orina, éste puede ser utilizado en otros estudios biofarmacéuticos.

#### 5.2. Farmacocinética clínica del albendazol: Evaluación de dos regímenes de dosificación.

Estudio I. Administración de una dosis oral de albendazol de 15 mg/kg/día, dos veces al día (7.5 mg/kg cada 12 hrs).

El regimen de dosificación para el albendazol comunmente empleado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) para el tratamiento de la neurocisticercosis era: 15 mg/kg/día, dividida en 3 tomas diarias (5 mg/kg, cada 8 hrs) durante 8 días (39), el cual se estableció de forma empírica, basándose únicamente en los resultados de efectividad clínica.

En un trabajo anterior, se efectuó un estudio de farmacocinética en el que el valor promedio de vida media de eliminación ( $t_{1/2}$ ) del sulfóxido de albendazol en pacientes con NCC fue de 13 hrs (47), por lo que se consideró que podría modificarse el intervalo de dosificación, administrando la misma dosis repartida en dos tomas (b.i.d.) al día en lugar de las tres tomas (t.i.d.) comunmente recomendadas.

En esta primera fase del estudio, se determinaron únicamente los niveles plasmáticos mínimos en el estado estacionario después de la administración del fármaco en el intervalo propuesto.

Como ya se mencionó en la sección 4.2, al administrar el fármaco bajo este regimen solamente se pudo cuantificar el sulfóxido de albendazol. De acuerdo a los resultados presentados en la tabla 9, los niveles de concentración plasmática mínima en el estado

estacionario ( $C_p$  ~~min~~) se encontró una gran variabilidad intraindividual, en los 8 pacientes que participaron en este estudio, particularmente en los pacientes NCB, SBA y APF. Esta variabilidad fue menor en los pacientes BMC, HJC y CGC y mucho menor aún en los pacientes EVA y JPM.

Los niveles plasmáticos en los pacientes con mayor variabilidad intraindividual (NCB, SBA Y APF) fueron más altos que los de los pacientes con menor variabilidad. Cabe señalar que la  $C_p$  ~~min~~ del paciente JPM, fue muy baja, sin embargo se mantuvo estable. Estos resultados demostraron también una gran variabilidad interindividual. La gran variabilidad no puede ser atribuida a algún olvido involuntario en la toma del medicamento o a un error en el horario de toma de las muestras, ya que los pacientes permanecieron hospitalizados durante todo el estudio.

Los niveles plasmáticos en estos pacientes fueron mayores a los reportados por Hurtado (47) en pacientes con NCC, a los que se les administró albendazol a la misma dosis (15 mg/kg/día), pero con un intervalo de dosificación de 8 horas (5.0 mg/kg 3 veces al día) sin embargo, no fue posible establecer ninguna comparación o conclusión acerca de este aumento, puesto que se trataba de pacientes diferentes.

Se sugirieron tres posibles explicaciones para justificar los niveles más altos: a) un incremento en la absorción, b) una acumulación del metabolito al administrar una dosis mayor de fármaco en cada administración, o bien c) diferencias interindividuales en los pacientes, por lo que fue necesario evaluar ambos regímenes de dosificación en un mismo paciente. Farmacocinéticamente este nuevo regimen podría ser tan eficaz como el tradicionalmente utilizado por lo que se decidió realizar un estudio con un diseño de cuadrado latino que permitiera encontrar diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.

**Estudio II.** Comparación de los niveles plasmáticos al administrar el albendazol a una dosis de 15 mg/kg/día, dos o tres veces al día (7.5 mg/kg cada 12 hrs o 5.0 mg/kg cada 8 hrs).

Al igual que en el estudio anterior, los pacientes permanecieron hospitalizados, bajo vigilancia médica, por lo que tanto la administración del medicamento como la toma de muestras se apegaron exactamente al protocolo.

El tiempo de muestreo se estableció considerando que la concentración plasmática mínima en el estado estacionario sería menos variable, así mismo se caracterizó el área bajo la curva con el fin de comparar la fracción de fármaco absorbido después de ambos regímenes de dosificación.

En este estudio en algunos pacientes, el albendazol pudo ser detectado a concentraciones muy bajas en plasma y en cantidades ligeramente mayores en orina, como se observa en la tabla 10.

Nuevamente en este estudio se encontró una gran variabilidad interindividual en la  $C_p$  mínima después de la administración de ambos regímenes de dosificación, lo cual concuerda con lo reportado por Jung y cols. (25) en este mismo parámetro. Esta variabilidad fue ligeramente mayor después de la administración cada 8 hrs. (tabla 11).

De acuerdo a las ecuaciones farmacocinéticas:

$$A_{\text{mín}} = \frac{D \times e^{-k_d \tau}}{(1 - e^{-k_d \tau})}$$

$$A_{\text{máx}} = \frac{D}{(1 - e^{-k_d \tau})}$$

Considerando un valor promedio de vida media de 13 hrs, los valores hipotéticos para la cantidad mínima en el estado estacionario ( $A_{\text{mín}}$ ) y cantidad máxima en el estado estacionario ( $A_{\text{máx}}$ ) después de la administración del fármaco tres veces al día serían 9.47 y 14.47 mg/kg y para el caso de la administración cada 12 hrs de 8.44 y 15.94 mg/kg respectivamente, por lo que se

esperaba que los niveles máximos fueran ligeramente más altos y los niveles mínimos se vieran disminuidos al utilizar el régimen de dosificación propuesto.

De los resultados obtenidos (figura 21) se encontró que a diferencia de lo esperado, la  $\overline{Cp}_{min}$  fue menor con la dosis de 5 mg/kg 3 veces al día, que con la dosis de 7.5 mg/kg 2 veces al día, sin embargo, dado que esta concentración presentó tal variabilidad bajo ambos regímenes de dosificación es difícil aplicar las ecuaciones propuestas. Cabe señalar que los niveles de sulfóxido de albendazol fueron mayores en los pacientes del grupo II (figura 21), bajo ambos esquemas de administración del fármaco, aunque este aumento no fue estadísticamente significativo.

Como era de esperarse la concentración plasmática máxima en el estado estacionario ( $Cp_{max}$ ) (tabla 12) fue mayor con el intervalo de dosificación de cada 12 hrs en casi todos los pacientes. El valor promedio de  $Cp_{max}$  con el régimen de cada 8 hrs fue de  $0.792 \pm 0.529$   $\mu\text{g/ml}$ , con un tiempo máximo para alcanzarla de  $4.4 \pm 2.83$  hrs. Cuando el fármaco se administró cada 12 hrs la  $Cp_{max}$  aumentó a  $0.893 \pm 0.431$   $\mu\text{g/ml}$  y se alcanzó en un  $t_{max}$  de  $2.8 \pm 1.03$  hrs sin embargo, al efectuar una prueba de "t" no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos.

Así mismo, a partir de los datos sanguíneos y urinarios se calcularon otros parámetros farmacocinéticos como: depuración total aparente ( $Cl_{app}$ ) calculada como  $Cl_{app} = \text{dosis}/ABC$ ; la depuración renal ( $Cl_r$ ) se determinó usando la fórmula  $Cl_r = U/ABC$ , donde U es la cantidad de sulfóxido excretada en orina en un intervalo de dosificación, encontrándose que la depuración aparente promedio ( $\overline{Cl}_{app}$ ) osciló entre 492.81 y 4629.63 ml/min, por lo que en este parámetro también se observó una gran variabilidad interindividual bajo ambos tratamientos.

En los pacientes 3 y 9 se observaron valores de  $\overline{Cl}_{app}$  mayores después de administrar el albendazol 3 veces al día en relación a la administración del fármaco dos veces al día. Estos datos podrían sugerir un incremento en la velocidad de metabolismo

cuando el fármaco se administra a intervalos más cortos, sin embargo, dado que la absorción individual no se conoce, a que la administración del fármaco fue oral y a la gran variabilidad tanto inter como intraindividual en la absorción del albendazol, no fue posible confirmarlo.

En lo que se refiere a la depuración renal promedio ( $\bar{C}_R$ ), esta osciló entre 1.26 y 44.03 ml/min, los valores fueron semejantes para cada paciente bajo ambos regímenes de dosificación y similares a los obtenidos por Merriner y cols. (22), con una dosis oral única de 400 mg en 4 voluntarios sanos, lo cual sugiere que la depuración extrarrenal es la que contribuye principalmente a la eliminación.

De acuerdo a los valores de  $\bar{C}_R$  obtenidos bajo ambos tratamientos se puede inferir que el sulfóxido de albendazol sufre un proceso de reabsorción tubular, el cual no se ve afectado por el intervalo de dosificación.

La cantidad de metabolito excretado en orina (U) durante un intervalo de dosificación, osciló en el rango de 0.18 a 15.56 mg y fue semejante para cada paciente bajo ambos tratamientos.

En cuanto al área bajo la curva promedio en el estado estacionario ( $\overline{ABC}_{ss}$ ), los valores obtenidos en el presente estudio (tabla 13) son similares a los obtenidos al administrar una dosis oral única (15 mg/kg ó 400 mg/día), este parámetro también presentó una gran variabilidad interindividual, 1.08 a 11.52 ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) con el régimen de cada 8 horas y de 4.35 a 16.91 ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) con la administración de cada 12 horas, semejante a la obtenida en estudios de dosis única (22, 25, 48).

En 8 de los pacientes (1, 3, 4, 5, 7, 8, 9 y 10), de ambos grupos, el ABC se incrementó con el régimen de cada 12 horas, en el paciente 2 este parámetro disminuyó y en el paciente 6 no cambió. El área bajo la curva en el estado estacionario después de administrar el fármaco cada 8 horas fue de 4.92 ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ) y el ABC después de administrarlo cada 12 horas fue de 8.06 ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ ); aparentemente fue mayor con el régimen de cada 12 horas sin embargo, al hacer la corrección por dosis del ABC y aplicar una prueba de "t" ( $p < 0.05$ ), este aumento no fue estadísticamente significativo.



Tampoco se encontraron diferencias cuando el fármaco se administró primero cada 8 horas y después cada 12 horas o viceversa, lo cual indica que la absorción del albendazol no se ve afectada por el intervalo de dosificación.

En ninguno de los dos estudios (I ó II), los pacientes refirieron efectos secundarios, lo cual concuerda con otros reportes (1) que indican que este fármaco es bien tolerado por los pacientes.

En base a lo anteriormente mencionado se encontró que ni la absorción ni la eliminación del albendazol se ven alteradas al sustituir el regimen de 5 mg/kg, cada 8 horas por el nuevo regimen de 7.5 mg/kg cada 12 horas, por lo que se puede modificar el intervalo de dosificación sin que los niveles en plasma se vean afectados.

## VI. Conclusiones.

- El método analítico utilizado para la cuantificación del sulfóxido de albendazol fue selectivo, lineal, exacto y repetible tanto en plasma como en orina, en el rango de concentraciones estudiado.

- El albendazol se absorbe irregularmente en el tracto gastrointestinal produciendo una gran variabilidad en los niveles del sulfóxido en el estado estacionario sin embargo, la absorción no se ve afectada al cambiar la dosis de 5.0 a 7.5 mg/kg.

- No se encontró acumulación del sulfóxido al aumentar la dosis.

- Dado que tanto los niveles plasmáticos mínimos en el estado estacionario como el área bajo la curva corregida por la dosis fueron semejantes bajo ambos regímenes de dosificación se justifica farmacocinéticamente el sustituir el intervalo de dosificación administrando la misma dosis: 15 mg/kg/día dividida en dos tomas.

- El utilizar este nuevo regimen presenta la ventaja de disminuir las tomas del fármaco, lo cual representa una facilidad para la enfermera en caso de que el paciente este hospitalizado o aumentaría la compliancia del paciente.

- No se recomendaría cambiar la dosis diaria considerando que ésta ha demostrado ser clínicamente efectiva.

- Dada la gran variabilidad interindividual y la eficacia terapéutica de este fármaco no sería recomendable individualizar la terapia y el régimen propuesto puede ser utilizado para cualquier paciente.

- El régimen que en la actualidad se está utilizando en el Instituto de Neurología es el de 15 mg/kg/día cada 12 hrs.

#### BIBLIOGRAFIA.

1. Sotelo J and Del Brutto OH.: Neurocisticercosis. Medicina de Hoy 1987; 6(2-3):21-40
2. Khan NA and Sotelo J.: Presentation of a membrane cysticercus antigen and its homology with excretory-secretory antigen. Acta Leid 1989; 57(2):123-9
3. Sotelo J: Cisticercosis y epilepsia, In: Otero E., Vega B., Romano V. (eds.) Epilepsia, principios y práctica. Camelice, pp 199-205, 1984
4. Sotelo J and Del Brutto OH.: Therapy of neurocysticercosis. Child's Nerv Syst. 1987; 3:208-11
5. Shanley JD and Colin JM.: Clinical aspects of CNS Cysticercosis. Arch Intern Med. 1980; 140:1309-13
6. Mateos JM.: Cisticercosis cerebral como problema de salud pública. Gac Med Mex. 1972; 103(3):225-240
7. Sotelo J, Guerrero V and Rubio F.: Neurocysticercosis: A new classification based on active and inactive forms. Arch Intern Med. 1985; 145:442-5
8. Sotelo J: Cysticercosis of the Nervous System, In: Johnson R (ed.) Current Therapy in Neurologic Disease-2. Philadelphia, Decker, pp 114-17, 1987
9. Torrealba G, Del Villar S, Tagle P, Arriagada P and Kase C.: Cisticercosis of the central nervous system: clinical and therapeutic considerations. J Neurol Neurosurg Psychiat. 1984; 47: 784-90

10. Robles C and Chavarria M.: Un caso de cisticercosis cerebral curado medicamente. Gac Med Mex. 1980; 116:65-71
11. Sotelo J, Escobedo F, Rodríguez-Carbajal J Torres B and Rubio-Donnadieu F.: Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. N Engl J Med 1984; 310:1001-7
12. Escobedo F, Penagos P, Rodríguez J and Sotelo J.: Albendazole therapy for neurocysticercosis. Arch Intern Med. 1987; 147:738-41
13. Sotelo J, Escobedo F and Penagos P.: Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis. Arch Neurol. 1988; 45:532-4
14. Sotelo J: Cysticercosis, In Vinken PJ, Bruyn GW, Klawans (eds.) Handbook of Clinical Neurology, vol. 25, Elsevier, Amsterdam. Chap. 38, 1988
15. Del Brutto OH and Sotelo J.: Albendazole therapy for sub-arachnoid and ventricular cysticercosis. J Neurosurg. 1990; 72:816-7
16. Santoyo H, Corona R and Sotelo J.: Total recovery of visual functions after treatment for cerebral cysticercosis. N Engl J Med. 1991; 324(16):1137-9
17. Bogan JA.:Albendazole. Drugs of today. 1979; XV(3):87-91 ✓
18. Parish RC, Theodorides VJ, Gyurik RJ and Di Cuollo CJ.: Introducción al albendazol. Compendium de Investigaciones Clínicas Latinoamericanas. 1981; 1:51-6 ✓
19. Penicaut B, Maugein, Maisonneuve H and Rossignol JF.: Pharmacocinétique et métabolisme urinaire de l'albendazole chez l'homme. Bull Soc Path Ex. 1983; 76:698-08

20. Chemistry, pharmacology and pharmacokinetics of albendazole. Laboratorios Smith Kline and French. Comunicación personal.

21. Penicaut B, Beck C, Maugein, Parish R, Randolph W, Di Cuollo CJ and Rossignol JF.: Albendazol perfil farmacocinético. Compendium de Investigaciones Clínicas Latinoamericanas. 1981; 1:61-6

22. Marriner SE, Morris DL, Dickson B and Bogan JA.: Pharmacokinetics of albendazole in man. Eur J Clin Pharmacol. 1986; 30: 705-8

23. Souhaili-El Amri H, Fargetton X, Benoit E, Totis M and Batt AM.: Inducing effect of albendazole on rat liver drug-metabolizing enzymes and metabolite pharmacokinetics. Toxicol Appl Pharm. 1988; 92:141-9

24. Prichard RK, Hennessy DR, Steel JW and Lacey E.: Metabolite concentrations in plasma following treatment of cattle with five anthelmintics. Res Vet Sci 1985; 39:173-8

25. Jung H, Hurtado M, Sánchez M, Medina MT and Sotelo J.: Clinical pharmacokinetics of albendazole in patients with brain cysticercosis. J Clin Pharmacol. 1992; 32:28-31

26. Marriner SE and Bogan JA.: Pharmacokinetics of albendazole in sheep. Am J Vet Res. 1980; 41(7):1126-9

27. Gyurik RJ, Chow AW, Zaber B, Brunner EL, Miller JA, Villani AJ, Petka LA and Parish RC.: Metabolism of albendazole in cattle, sheep, rats and mice. Drug Metab Dispos. 1981; 9(6):503-8

28. Informe editorial. Albendazole: worms and hydatid disease. Lancet. 1984; 22:675-6

29. Galtier P, Alvinerie M and Delatour P.: In vitro sulfoxidation of albendazole by ovine liver microsomes: Assay and frequency of various xenobiotics. *Am J Vet Res* 1986; 47(2):447-50
30. Glanzer K, Pfeiffer H and Wetzel H.: Pharmacokinetic study of albendazole and its principal metabolites in cattle. *Acta Pharm Technol* 1988; 34(2):108-14
31. Barrowman MM, Marriner SE and Bogan JA.: The fumarate reductase system as a site of anthelmintic attack in *Ascaris suum*. *Bioscience Reports*. 1984; 4:879-83
32. Saimont AG, Cremieux AC, Hay JM, Maulemans A, Giovanangeli MD, Delaitre B and Coulaud JP.: Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis. *Lancet* 1983; 2:652-56
33. Ramalingam S, Sinniah S and Krishnan U.: Albendazole, an effective single dose, broad spectrum anthelmintic drug. *Am J Trop Med Hyg.* 1983; 32(5):984-9
34. Cline BL, Little MD, Bartholomew RK and Halsey NA.: Larvicidal activity of albendazole against *Necator americanus* in human volunteers. *Am J Trop Med Hyg.* 1984; 33(3):387-94
35. Maisonneuve H, Rossignol JF, Addo A and Mojon M.: Ovicidal effects of albendazole in human ascariasis, ancylostomiasis and trichuriasis. *Ann Trop Med Parasitol.* 1985; 79(1):79-82
36. Misra PK, Pande NK and Jagota SC.: Albendazole in the treatment of intestinal helminthiasis in children. *Curr Med Resear Op.* 1985; 9(8):516-9
37. Kwan LC, Gyurik RJ, Freeman JF, Chimes N, Ritch GM and Theodorides VJ.: Influence of dosing regimens on the anthelmintic activity of albendazole in sheep. *J Control Rel.* 1988; 8:31-8

38. Ochoa GA, Guerra A, Arango B and Hormaza X.: Tratamiento de helmintiasis intestinales con albendazol en niños de una comunidad colombiana. *Inves Med Inter.* 1989; 16:125-30

39. Sotelo J, Penagos P, Escobedo F and Del Brutto OH.: Short course of albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Neurol.* 1988; 45:1130-3

40. Jung H, Hurtado M, Sanchez M, Medina MT. and Sotelo J.: Plasma and CSF levels of albendazole and praziquantel in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol.* 1990; 13(6):559-64

41. Escobedo F, Penagos P, Rodríguez J and Sotelo J.: Tratamiento de neurocisticercosis humana con albendazole evaluación controlada con tomografía computarizada y con resonancia magnética. *Rev Asoc Guatemal Parasitol y Med Trop.* 1988; 3(1):24-6

42. Sotelo J, Del Brutto OH, Penagos P, Escobedo F, Torres B, Rodríguez-Carbajal and Rubio-Donnadieu R.: Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *J Neurol.* 1990; 237:69-72

43. Alarcón F, Escalante L, Dueñas, Montalvo M and Román M.: Neurocysticercosis: Short course of treatment with albendazole. *Arch Neurol.* 1989; 46:1231-6

44. Agapejev S, Alves MD, Barraviera B, Marcondes MJ, Marques PPC, Pêncio MR, Kamegasawa A and Ueda AK.: Neurocysticercosis: treatment with albendazole and dextrochlorpheniramine. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1989; 83:377-83

45. Jung H, Hurtado M, Medina MT, Sánchez M and Sotelo J.: Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *J Neurol.* 1990; 237:279-80



46. Vázquez ML, Jung H and Sotelo J.: Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology* 1987; 37(9):1561-2
47. Hurtado M.: Farmacocinética clínica del albendazol. Tesis de maestría. UNAM (1991)
48. Lange H, Eggers and Bircher J.: Increased systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal. *Eur J Clin Pharmacol.* 1988; 34:315-7
49. Prieto GJ, Alonso ML, Justel A and Santos L.: Tissue levels of albendazole after "in vivo" intestinal and gastric absorption in rats. *J Pharm Biomed Anal.* 1988; 6(6-8):1059-63
50. Vera AC.: Absorción de albendazol. Estudios "in vitro" e "in situ". Tesis de Licenciatura. Universidad Veracruzana (1992).
51. González D, Soto ML, Sánchez M and Jung H.: Estudio de disolución de productos conteniendo albendazol. *Rev Mex Ci Farm.* 1992; 2(5):28-33
52. Hurtado M, Medina MT, Sotelo J and Jung H.: Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for albendazole and its main metabolite albendazole sulphoxide in plasma and cerebrospinal fluid. *J Chromatogra.* 1989; 494:403-7
53. Brooks MA and Weinfeld RE.: A validation process for data from the analysis of drugs in biological fluids. *Drug Develop Indus Pharm.* 1985; 11:1703-28

A P E N D I C E

• Concentración de sulfóxido de albendazol en plasma.

Día	Hora	Paciente: JFCG	Paciente: ARD	Paciente: ANC
		Conc. (µg/ml)	Conc. (µg/ml)	Conc. (µg/ml)
5	8 am	0.6255	0.8581	0.1199
	4 pm	1.4082	0.4559	0.0534
	12 pm	1.2034	0.7362	0.1976
6	8 am	1.4198	1.2194	0.0720
	10 am	0.5752	1.6263	0.1546
	12 am	0.5773	1.3092	0.1458
	2 pm	0.3166	-----	0.1708
	4 pm	0.5656	0.6792	0.0935
7	8 am	0.8155	0.3623	0.1372
	10 am	0.8602	0.6012	0.2531
	12 am	0.7004	1.2072	0.2028
	2 pm	0.4036	0.4213	0.1834
	4 pm	0.7913	0.2071	0.4363
11	8 am	0.2198	0.4001	0.3084
	8 pm	1.3876	0.0784	0.1674
12	8 am	0.9144	1.4548	0.4212
	10 am	0.3529	0.6049	0.3822
	12 am	0.5361	0.4066	0.6841
	2 pm	0.9223	0.2524	0.6505
	4 pm	0.9561	0.1750	0.4783
	8 pm	0.6118	0.6049	0.2967
13	8 am	0.9726	0.2859	0.2594
	10 am	1.0043	0.3986	0.3764
	12 am	0.4088	0.4074	0.4038
	2 pm	0.2850	0.2300	0.3208
	4 pm	0.5598	0.2158	0.5584
	8 pm	-----	0.0812	0.1327

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Día	Hora	Paciente: JVC	Paciente: MERN
		Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	Conc. ( $\mu\text{g/ml}$ )
5	8 am	-----	0.7103
	4 pm	0.2768	0.4390
	12 pm	0.4309	1.0301
6	8 am	0.3040	0.8328
	10 am	0.4741	0.8305
	12 am	0.4579	0.7722
	2 pm	0.4100	0.5567
	4 pm	0.2790	0.4056
7	8 am	0.6755	0.5872
	10 am	0.7150	0.6918
	12 am	0.6597	0.7452
	2 pm	0.5185	-----
	4 pm	0.5117	0.4817
11	8 am	0.8649	0.6446
	8 pm	0.2863	0.2145
12	8 am	0.5165	0.5139
	10 am	0.9969	-----
	12 am	0.7421	0.5628
	2 pm	0.6764	0.3157
	4 pm	0.7228	0.2451
	8 pm	0.6430	0.1752
13	8 am	0.5429	0.6768
	10 am	0.4694	0.8672
	12 am	0.4566	1.1300
	2 pm	0.5118	1.3622
	4 pm	0.3150	1.3658
	8 pm	0.2555	0.8418

Día	Hora	Paciente: VCV	Paciente: ZSR	Paciente: FCR
		Conc. (µg/ml)	Conc. (µg/ml)	Conc. (µg/ml)
5	8 am	3.8464	1.0206	1.1016
	8 pm	1.6598	3.5345	0.9037
6	8 am	0.8180	2.9850	0.5855
	10 am	0.7677	2.7991	0.5827
	12 am	0.8330	2.4147	0.4839
	2 pm	0.9479	1.6664	0.4689
	4 pm	0.8251	1.8375	0.4759
	8 pm	0.7632	1.3786	-----
7	8 am	0.6184	2.2516	2.8793
	10 am	0.9669	0.8223	2.3267
	12 am	1.3343	0.6796	1.5459
	2 pm	1.1839	0.2773	1.4942
	4 pm	1.4850	2.9542	0.5528
	8 pm	1.0591	-----	0.1339
11	8 am	0.6638	0.8860	1.8865
	4 pm	1.2234	1.1980	0.7954
	12 pm	1.4065	1.1171	1.1308
12	8 am	0.8773	0.5438	0.9830
	10 am	1.0032	0.6510	0.5059
	12 am	2.2792	0.4860	0.3255
	2 pm	2.0488	0.3712	0.5912
	4 pm	1.1822	0.6034	0.4737
13	8 am	0.6543	0.5404	1.4299
	10 am	1.0321	1.3275	1.2681
	12 am	1.2704	1.1757	1.2643
	2 pm	1.8374	1.0493	-----
	4 pm	1.3857	0.9030	-----

Día	Hora	Paciente: MVC	Paciente: MERN
		Conc. (µg/ml)	Conc. (µg/ml)
5	8 am	0.4243	0.5023
	8 pm	0.1065	0.2132
6	8 am	0.2186	0.2361
	10 am	0.3151	0.6816
	12 am	0.4750	0.4949
	2 pm	0.4197	0.3804
	4 pm	0.3048	0.2059
	8 pm	0.1526	0.1678
	7	8 am	0.1937
10 am		0.1843	0.6718
12 am		0.7048	0.6396
2 pm		0.7446	0.6659
4 pm		0.3681	0.4528
8 pm		0.1515	0.4722
11	8 am	0.0902	0.4428
	4 pm	0.0681	0.2731
	12 pm	0.5072	0.2478
12	8 am	0.2520	0.4089
	10 am	0.1996	0.4951
	12 am	0.1236	0.2984
	2 pm	0.1415	0.2293
	4 pm	0.0762	0.1976
13	8 am	0.1520	0.1822
	10 am	0.1654	0.2785
	12 am	0.0856	0.2780
	2 pm	0.0844	0.2540
	4 pm	0.0654	0.1643