

FÁRMACOS BENZIMIDAZOLES: BASES FARMACOLÓGICAS PARA SU USO EN LA HIDATIDOSIS QUISTICA

Luis Ignacio Álvarez

Laboratorio de Farmacología, Opto, de Fisiopatología, Facultad de Ciencias Veterinarias,

UNCPBA, Tandil, Argentina. CONICET, Argentina. E-mail:

lalvarez@vet.unicen.edu.ar

Las zoonosis parasitarias son uno de los problemas sanitarios más serios a los que se enfrentan los países en vías de desarrollo. Dentro de ellas, la Equinocosis ó hidatidosis quística (HQ), adquiere especial relevancia por su impacto en Salud Pública y su amplia distribución mundial. La práctica combinada de cirugía y quimioterapia es la estrategia más utilizada para el tratamiento de la HQ en humanos. La quimioterapia se limita al uso de fármacos benzimidazoles (BZD), dentro de los cuales han sido utilizados principalmente albendazole (ABZ), mebendazole (MBZ) y flubendazole (FLBZ). Los regímenes terapéuticos implican la administración de dosis relativamente altas por periodos prolongados. Sin embargo, los resultados clínicos obtenidos tras el uso de BZD distan mucho de ser óptimos. Las eficacias reportadas están por debajo del 80% (1), entendiendo por eficacia a la reducción del tamaño del quiste, su desaparición total y/o la muerte de los protoescolices contenidos en el mismo. En términos generales, la falla de un tratamiento antihelmíntico puede deberse a causas farmacodinámicas (interacción fármaco-receptor y efecto farmacológico asociado), farmacocinéticas (llegada del fármaco a la biofase o al sitio donde se encuentra el receptor) o una combinación de ambas. El mecanismo de acción de los antihelmínticos BZD se basa en la unión de estos con la β -tubulina (2), proteína soluble que constituye la estructura básica de los microtúbulos. Un gran número de funciones celulares son dependientes de la integridad de los microtúbulos: formación del uso mitótico, mantenimiento de la forma y estructura celular, motilidad, secreción, absorción de nutrientes y transporte intracelular. La biofase está constituida por el "ambiente" que rodea a la β -tubulina en el interior de las células de la membrana germinal del quiste, principal blanco de los BZD en la terapia de la HQ. In vivo la acción antihelmíntica de los BZD no es inmediata; se requieren concentraciones sostenidas en el tiempo para asegurar la modificación de ciertas funciones vitales que aseguren un efecto deletéreo sobre los parásitos (quistes). En consecuencia, aumento en la biodisponibilidad de estos compuestos sumado a una mayor persistencia, redundarán en elevada eficacia antihelmíntica. La baja solubilidad acuosa de los BZD determina que se los formule como suspensiones y/o formas farmacéuticas sólidas. La disolución del principio activo debe preceder necesariamente a la absorción. Las moléculas que no logren disolverse no presentarán actividad farmacológica y serán eliminadas con la materia fecal. La solubilidad acuosa de los BZD es óptima a bajos valores de pH, constituyendo el estómago el principal sitio de disolución. La corta permanencia de las formulaciones administradas a nivel estomacal determina una escasa disolución de las mismas. En

consecuencia, existirá menor absorción y menor disponibilidad sistémica de droga activa, con compromiso de la eficacia del tratamiento. Las formulaciones que faciliten la disolución del principio activo permitirán incrementar la disponibilidad plasmática de estos y su eficacia clínica. La elevada liposolubilidad de los BZD es una característica favorable en términos de la llegada de los mismos al quiste hidatídico. Sin embargo, las moléculas sufren un eficiente proceso de biotransformación hepática que determina la aparición de metabolitos más hidrosolubles y de menor distribución. Algunos metabolitos tienen actividad farmacológica. Sin embargo, la misma es menor comparada con la droga madre por lo cual es importante considerar el patrón metabólico, a fin de incrementar la eficacia de los tratamientos instaurados. ABZ se biotransforma a los metabolitos ABZ-sulfóxido (activo) y ABZ-sulfona (inactivo). Los productos metabólicos de MBZ (hidroxi-MBZ) y FLBZ (FLBZ-reducido y FLBZ-hidrolizado) presentan nula o muy baja actividad farmacológica. En consecuencia, es fundamental que las moléculas madre lleguen al parásito blanco a fin de asegurar eficacia clínica.

El éxito del tratamiento puede asegurarse manteniendo concentraciones sostenidas en la biofase de moléculas activas (droga madre y/o metabolitos). Esto puede verse limitado por factores propios del quiste (localización, tamaño, forma, etc.) o factores del fármaco (afinidad por el receptor, capacidad de llegada al sitio de localización del quiste, capacidad de penetración de las membranas quísticas). En el caso de los BZD pueden utilizarse diferentes estrategias para asegurar una presencia sostenida en la biofase: acortar el periodo entre dosis, incrementar la dosis, prolongar el periodo de tratamiento, utilizar formulaciones que aseguren una mayor disolución del principio activo, etc. (3) Por otro lado, hay que considerar las características del fármaco utilizado. Por ejemplo, dado que ABZ no se detecta en plasma tras su administración oral, el metabolito sulfóxido (de menor distribución y actividad farmacológica) sería el principal responsable del efecto final observado. FLBZ droga madre alcanza la circulación sistémica en bajas concentraciones. Sin embargo, presenta elevada afinidad por la β -tubulina y suficiente liposolubilidad para asegurar su llegada al interior del quiste hidatídico, lo cual explica la buena eficacia clínica observada en estudios llevados a cabo en ratones (4). En conclusión, los estudios basados en un enfoque fármaco-parasitológico permitirán optimizar el uso clínico de los BZD en el tratamiento de la HQ.

Referencias:

- 1-TodorovT, MechkovG, Georgiev P, Handjiev S, Vutova K, Petkov D et al. Che-motherapy of human cystic hydatid disease: indications, effectiveness, prognosis. *Mediterran. J. Infecí Parasit. Dis.* 1998; 13: 89-94.
- 2- Lacey E Mode of action of benzimidazoles. *Parasitology Today* 1990; 6:112-115.
- 3- Ceballos L, Elissondo M, Moreno L, Dopchiz, M, Sánchez Bruñí S, Denegrí G, et al. Albendazole treatment in cystic echinococcosis:

pharmacokinetics and clinical efficacy of two different aqueous formulations. *Parasitol. Res.*, en prensa.

4- Ceballos L, Alvarez L, Sánchez Bruni S, Elissondo C, Dopchiz M, Denegrí G et al. Development of a cyclodextrin-based flubendazole formulation to control secondary echinococcosis: pharmacokinetics, hydatid cyst morphology and efficacy in mice. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2006; 29: 85 - 86.