

# La quimioterapia de la cisticercosis. Revisión acerca de su farmacocinética y toxicología

Luis A. Herrera,\* Luis Benítez-Bribiesca,\*\* Julio Sotelo,\*\*\* Patricia Ostrosky-Wegman\*

Recepción versión modificada 28 de septiembre de 1999; aceptación 07 de octubre de 1999

## Resumen

*La neurocisticercosis es la infección parasitaria más común del sistema nervioso central. El praziquantel y el albendazol son los medicamentos cestocidas que se usan para el tratamiento de esta enfermedad. En este artículo se revisaron los estudios de farmacocinética tanto de animales como en seres humanos, que han permitido definir los protocolos de tratamiento de una manera más adecuada y precisa, logrando reducir considerablemente el tiempo de tratamiento. Los estudios toxicológicos muestran que ambos agentes químicos presentan efectos secundarios poco graves a corto plazo. No obstante, se desconoce aún todas las repercusiones que podría tener su uso a largo plazo, en especial el albendazol, cuyos estudios en células de seres humanos son más escasos. Estos dos medicamentos constituyen una de las herramientas más eficaces no sólo para el tratamiento de la neurocisticercosis, sino también para el control de muchas otras helmintosis.*

*Para que esta situación prevalezca, es necesario insistir en el uso racional de esos antihelmínticos, debido a que sus efectos potencialmente adversos a largo plazo pueden depender en gran medida de la susceptibilidad individual y del grado de exposición. Además, existe la posibilidad latente del surgimiento de especies resistentes ante el uso indiscriminado de estos antiparasitarios. Lo cual sin duda resultaría en un duro golpe para la salud pública en países donde las enfermedades parasitarias son endémicas*

**Palabras clave:** Praziquantel, albendazol, cisticercosis, quimioterapia, helmintos

## Summary

*Neurocysticercosis (NCC) is the most common parasitic infection of the central nervous system. Praziquantel and albendazole are the two cestocide drugs currently used for the treatment of NCC. The present article reviews the studies on the pharmacokinetics of these compounds, both in animals and humans, that have led to more accurate, precise and short treatment schedules for NCC. Toxicological data indicate that both praziquantel and albendazole do not have severe secondary effects in the short term, however, there is still not sufficient information about their long term effects on human health, mainly with respect to albendazole, for which few studies on its effects on human cells are available. These two drugs constitute an effective treatment not only for NCC but also for several helminthiasis. To keep this advantageous situation, health care professionals should be aware of the necessity of a more rational use of both anthelmintics, since the potentially adverse long term effects could be related to time and dose of exposure as well as to individual susceptibility. In addition, there is always the possibility that the misuse of these compounds could give rise to resistant species, that may represent a significant problem for public health in countries where parasitic diseases are endemic.*

**Key words:** Praziquantel, albendazole, cysticercosis, chemotherapy, helminths

\* Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Instituto Nacional de Cancerología, SSA.

\*\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

\*\*\* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, SSA.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Luis A. Herrera. Departamento de Genética y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Apartado Postal 70228, Ciudad Universitaria, D.F., México, D.F. México.

## Introducción

La cisticercosis en humanos es causada por la larva del céstodo *Taenia solium* que se adquiere mediante la ingestión de los huevos liberados por el parásito adulto alojado en el intestino de los seres humanos, actualmente se reconoce que los portadores de *T. solium* son una fuente importante de contagio de la cisticercosis.<sup>1-5</sup> Las repercusiones que esta enfermedad tiene son muy importantes, sobre todo si el cisticerco se aloja en el sistema nervioso central, dando origen a la neurocisticercosis (NCC) que ocasiona daños graves en la calidad de vida y productividad de los individuos infectados.<sup>6</sup> Esta enfermedad existe particularmente en países cuya infraestructura y educación sanitarias son deficientes, no obstante, debido a la movilización cada vez más frecuente de individuos de países en desarrollo hacia los más industrializados, no es raro que en estos últimos la NCC también sea la infección más común del sistema nervioso central.<sup>7-9</sup> En México la NCC fue la causa de muerte en aproximadamente 1% de las autopsias realizadas en hospitales públicos.<sup>10</sup> En hospitales de concentración se encontró NCC en alrededor de 10% de las autopsias llevadas a cabo.<sup>6</sup> Estudios seroepidemiológicos reportan que algunas poblaciones de la zona del Bajío mexicano presentan una frecuencia de anticuerpos anticisticerco hasta del 6%.<sup>11</sup>

Hasta hace unos años, la única opción terapéutica para la NCC era la cirugía. El uso del prazicuantel (PZC) y más recientemente del albendazol (ABZ) ha provisto a los médicos de un tratamiento farmacológico efectivo contra la NCC.<sup>8,12,13</sup> La quimioterapia de la NCC incluye tres tipos de medicamentos: los cestocidas, los corticosteroides para disminuir la inflamación y otros fármacos para el manejo de síntomas como la epilepsia, el dolor de cabeza o trastornos de comportamiento.<sup>14</sup> En 1979 se reportó el primer caso de NCC tratado exitosamente con PZC.<sup>13</sup> A partir de esa fecha se han llevado a cabo varios estudios para determinar la efectividad de diferentes esquemas de tratamiento con PZC o ABZ.<sup>15</sup> El resultado de estas investigaciones ha situado al PZC y al ABZ como los medicamentos de elección contra la NCC.

El propósito de este artículo fue examinar la información existente acerca del PZC y el ABZ en

relación a su farmacocinética en el ser humano, su toxicología, con especial énfasis en la toxicología genética, así como los mecanismos de acción cestocida propuestos.

## Prazicuantel

La introducción de medicamentos antiparasitarios nuevos puede ser el resultado de la selección sistemática de productos naturales, del desarrollo específico de fármacos sintéticos, y en ocasiones del azar. Este último parece haber sido el caso del PZC, cuya síntesis se llevó a cabo para un fin diferente a su aplicación actual.<sup>16</sup> La síntesis del PZC surgió de la búsqueda de tranquilizantes con efectos secundarios leves durante la cual se desarrollaron las pirazinoisoquinolinas que poseen una estructura química característica del grupo de los alcaloides opiáceos. Sin embargo, las dosis necesarias para alcanzar un efecto comparable al de los tranquilizantes existentes eran muy altas. Por esta razón no se lanzaron al mercado, pero se incluyeron en un programa de cooperación entre dos compañías farmacéuticas alemanas que tuvo como objetivo la búsqueda de compuestos antiparasitarios nuevos. El PZC fue el fármaco más promisorio;<sup>16</sup> (Figura 1). El PZC un derivado acilado de la pirazinoisoquinolina, es un sólido cristalino, casi incoloro, prácticamente insoluble en agua y con sabor amargo característico. Actualmente el PZC se usa con éxito para el tratamiento de varias enfermedades parasitarias que afectan al ser humano (Cuadro I).

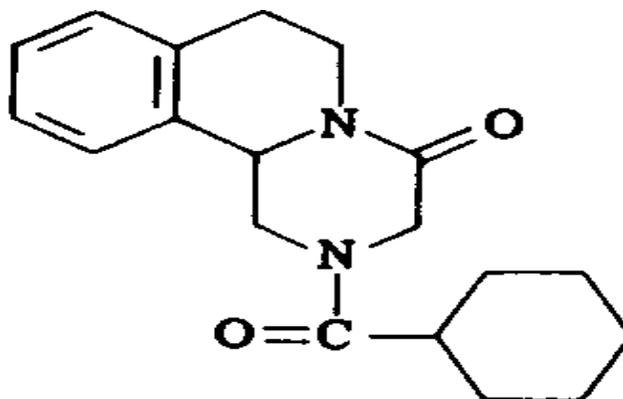


Figura 1. Estructura química del Prazicuantel.

Cuadro I. Usos del praciquantel

Parasitosis	Dosis	Efectos adversos
Esquistosomiosis	Durante un día:	Dolor de cabeza, mareo, malestar estomacal, somnolencia (30)
<i>S. mansoni</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>S. japonicum</i> , <i>S. mekongi</i>	20 mg/kg dos veces al día (120) 20 mg/kg tres veces al día (121)	
Tremátodos hepáticos <i>Clonorchis sinensis</i> , <i>Opistorchis viverrini</i>	Durante un día: 25 mg/kg tres veces al día (30, 75)	
Neurocisticercosis	Durante 15 días: 15-20 mg/kg tres veces al día (13,14) Durante un día: 25 mg/kg tres veces al día (c/2h) (27)	
Teniosis	Dosis única 5-10 mg/kg (122)	

### Uso del PZC en la NCC

El PZC es un medicamento utilizado en el tratamiento de diversas infecciones parasitarias, principalmente causadas por tremátodos y céstodos (Cuadro I). El PZC es especialmente efectivo contra las formas larvianas de céstodos como la *T. solium*, el esquema inicial contra la NCC en humanos, 50 mg/kg/día durante 15 días,<sup>12-13</sup> se escogió en base a la experiencia con cerdos;<sup>17</sup> a partir de la comunicación de Robles y Chavarría en 1979,<sup>13</sup> en la cual describieron un caso con NCC parenquimatoso tratado con PZC, siguieron una serie de reportes acerca de la efectividad de este fármaco.<sup>18-23</sup> Sin embargo, no fue hasta 1984 cuando se presentó el primer estudio controlado en donde se mostró la desaparición completa de la cisticercosis en más de un 60% de los casos.<sup>24</sup> La confirmación de la efectividad del PZC se demostró en un estudio de seguimiento donde se evaluó la respuesta al tratamiento después de tres meses de terminada la administración de PZC.<sup>25</sup> La quimioterapia con PZC está indicada para pacientes con cisticercosis viables,<sup>15</sup> sin embargo, la variabilidad en la respuesta clínica y una tendencia ocasional hacia la resolución espontánea de la NCC han contribuido a la existencia de una incertidumbre acerca de las indicaciones precisas para su uso contra esta enfermedad e incluso a cuestionar su efectividad.<sup>26</sup> El esquema de tratamiento de la NCC con PZC más

comúnmente utilizado es de 50 mg/kg diarios durante 15 días;<sup>14-15</sup> recientemente se propuso el uso de tres dosis de 25 mg/kg administradas cada dos horas durante un día,<sup>27</sup> aunque este esquema de tratamiento no se ha hecho extensivo aún. En cada caso se recomienda usar agentes antiinflamatorios para prevenir la aparición de síntomas que en ocasiones son más graves que la propia enfermedad.<sup>14</sup>

### Farmacocinética del PZC

En el ser humano el PZC sufre una biotransformación de primera fase en el hígado que da como resultado la formación de compuestos mono y dihidroxilados sin actividad antihelmíntica;<sup>28-29</sup> dosis de 5, 10, 20 y 50 mg/kg producen concentraciones séricas de 0.15, 0.25, 0.80 y 4.22 mg/l, es posible que este metabolismo de primer paso tenga una saturación a concentraciones séricas entre 0.64 y 3.2 mM/l.

A pesar de los numerosos estudios en animales,<sup>30</sup> la información acerca de la farmacocinética del PZC y los niveles en plasma en humanos era limitada hasta hace algunos años.<sup>31-32</sup> Los valores máximos de PZC no metabolizado se obtuvieron de 1 a 2 h después de la administración oral de 14 y 46 mg/kg de PZC marcado. Después de este tiempo comienza su metabolismo. La sustancia no

metabolizada tiene una vida media de 1 a 1.5 h, mientras que sus metabolitos presentan una vida media de 4h; entre 80 y 85% de la sustancia se desaloja por la orina en 4 días, el remanente se excreta con las heces, prácticamente no se excreta PZC sin metabolizar.<sup>28,29, 31</sup>

A mediados de los años 80's y principios de los 90's, se diseñaron métodos para detectar PZC en muestras biológicas utilizando cromatografía líquida de alta presión.<sup>33-34</sup> Con esta metodología se han realizado estudios tanto en donadores sanos como en individuos infectados con distintos parásitos<sup>35-36</sup> en los cuales se han encontrado variaciones en los parámetros farmacocinéticos sobre todo en aquellos pacientes con insuficiencia hepática.<sup>35</sup>

En pacientes con NCC,<sup>36</sup> el PZC se absorbe rápidamente después de la administración oral con un tiempo de absorción promedio de 0.66 h. El pico de concentración en el plasma se obtiene entre 1.5 y 2 h. Los valores de  $C_{max}$  van de 3.9 a 8.9 g/ml. Los tiempos medios de eliminación fueron similares a los reportados (1.7 a 2.7 h) sin encontrar diferencias entre mujeres y hombres.<sup>36</sup>

La concentración plasmática de PZC se incrementa cuando se administra con alimentos ricos en carbohidratos aparentemente debido a la inhibición del citocromo P450.<sup>37</sup> Se sabe que el PZC no metabolizado atraviesa la barrera hemato-cerebral, lo que explica su efectividad contra la NCC.<sup>38</sup> El PZC cruza el espacio subaracnoideo por difusión pasiva, con márgenes de 15 a 24% de la concentración en el plasma.<sup>31,38</sup> Se ha calculado que la concentración cestocida efectiva en líquido cefalorraquídeo es de 100 ng/ml y que los céstodos deben exponerse por lo menos una hora para ser destruidos.<sup>38</sup>

#### Interacción con otros fármacos

El metabolismo hepático del PZC por enzimas de la familia del citocromo P450 se altera tanto por agentes antiinflamatorios como antiepilépticos, comúnmente utilizados durante la terapia contra la cisticercosis.<sup>14</sup> La fenitoína y la carbamacepina, agentes antiepilépticos, inducen a enzimas del citocromo P450 incrementando de esta manera el metabolismo hepático del PZC y reduciendo su biodisponibilidad.<sup>39</sup>

En pacientes con NCC se ha encontrado que la administración simultánea de dexametasona (DMZ)

y PZC reduce los niveles de este en el plasma en 50% comparado con los niveles existentes cuando se administra únicamente PZC.<sup>40</sup> Estos resultados se observaron en todos los pacientes con NCC tratados con PZC, sin embargo, el tiempo medio de eliminación no se modificó. En 1994 González y cols.,<sup>41</sup> analizaron el efecto de la DMZ en la oxidación enzimática del PZC en homogenados de hígado de rata, y encontraron que la velocidad de degradación del PZC se incrementó al adicionar DMZ. Se propone que la DMZ induce la oxidación del PZC mediada por el gene PCN1 de la familia P450III en roedores y seres humanos, el cual también es influenciado por el fenobarbital,<sup>42,43</sup> por lo que se sugiere que el receptor de glucocorticoides puede estar involucrado en la regulación de este gene. Incluso se postula que los anticonvulsivos también inducen enzimas de la familia P450 en el hígado reduciendo la biodisponibilidad del PZC. Por lo que algunos esquemas de tratamiento, especialmente contra la esquistosomiosis y la NCC, han incluido algunos fármacos inhibidores del metabolismo del citocromo P450, como la cimetidina.<sup>44-46</sup>

Con base en los estudios de la farmacocinética del PZC se ha sugerido la modificación del esquema de tratamiento contra la NCC hasta reducirse a 3 dosis de 25 mg/kg cada 2 h. durante un solo día.<sup>27</sup> Los niveles de PZC en plasma se mantienen sobre 300 ng/ml durante 12 h y se pueden incrementar hasta 100 % con la administración simultánea de cimetidina.<sup>46</sup> Comparado con otros regímenes, éste parece ser ventajoso porque prolonga la exposición de los parásitos al medicamento y el tratamiento puede reducirse de dos semanas a un día, conservando su efectividad terapéutica.<sup>46</sup> Más aún, con este esquema se reduce el impedimento de administrar conjuntamente agentes desinflamatorios como la DMZ porque esta se puede usar posteriormente al tratamiento con PZC. Es importante señalar que el uso y los beneficios de este esquema aún se encuentran en evaluación.

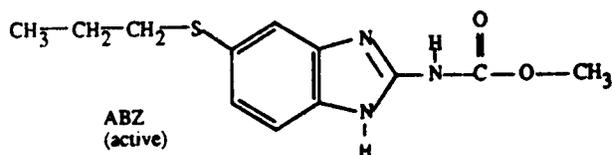


Figura 2. Estructura química del Albendazol.

### Toxicología

La dosis letal media de PZC administrado oralmente a ratones es de 2,454 mg/kg, provocando vómito. En ratones hembra infectados con *Schistosoma mansoni*, la toxicidad aguda fue parecida a la de los animales sanos. La absorción y excreción de PZC marcado fue más lenta en ratones infectados con *S. japonicum* debido a que el valor sérico máximo fue menor que en los animales sanos.<sup>47</sup>

No hay indicios de cambios patológicos en ratas o perros 4 y 13 semanas después de recibir hasta 1000 mg/kg (rata) y 180 mg/kg (perro) de PZC.<sup>47</sup> Tampoco se encontraron alteraciones en la fertilidad de las ratas hembra y macho. Aún durante la organogénesis, el PZC administrado oralmente no tiene efectos embriotóxicos o teratogénicos en la descendencia de los animales tratados.<sup>47</sup> Sólo con dosis muy altas se encuentran algunos efectos neurotóxicos y psicofarmacológicos.<sup>47</sup> Al administrarse a voluntarios sanos prácticamente no hay datos de toxicidad del PZC en las funciones vitales. En el caso de pacientes con esquistosomiosis se presentaron algunos casos de vómito y náusea que desaparecieron rápidamente.<sup>48</sup>

### Toxicología genética

El potencial mutagénico del PZC se ha estudiado en una gran variedad de sistemas tanto *in vitro* como *in vivo* utilizando diferentes parámetros de daño al ADN.<sup>49</sup> Los resultados son diversos. En general no se han encontrado efectos positivos en los sistemas en los que se analizó su capacidad para inducir mutaciones génicas tanto en bacterias como en mamíferos y seres humanos.<sup>50-55</sup> Tampoco se ha encontrado incremento significativo en las frecuencias de intercambios de cromátidas hermanas ni de aberraciones cromosómicas estructurales<sup>53,56</sup> aún a dosis considerablemente altas (1mM). Sin embargo, se han reportado efectos sinérgicos del PZC con otros compuestos,<sup>55,57</sup> así como trabajos en los cuales el PZC reduce el daño genotóxico observado antes del tratamiento en individuos parasitados.<sup>56-58</sup> Por lo que respecta a la exposición crónica al PZC, se han realizado estudios en varias especies de roedores, sin embargo,

los resultados no son concluyentes debido a que las dosis utilizadas fueron mucho más altas que las encontradas en el suero de individuos tratados,<sup>59</sup> o bien debido a que las frecuencias basales de tumores en las especies estudiadas fueron elevadas.<sup>60</sup> En otro reporte se encontró incremento discreto (3%) en la frecuencia de colangiocarcinomas, cifra que los autores no consideraron significativa.<sup>61</sup>

Un efecto del PZC que llama la atención es su potencial como agente aneuploidogénico, es decir, que promueve la pérdida o ganancia de material genético y con ello representa un factor de riesgo para la transformación maligna en un modelo de células de criceto sirio.<sup>62</sup> De acuerdo con los datos referentes a su mecanismo de acción antiparasitaria esta hipótesis podría ser válida porque se sabe que el PZC afecta la permeabilidad del tegumento de *S. mansoni* a iones de calcio y que interfiere con el proceso de control de la integridad del citoesqueleto mediante la modulación de la citocinesis.<sup>63,64</sup> No obstante, cabe mencionar que datos recientes obtenidos en nuestro laboratorio con linfocitos de sangre periférica de pacientes con NCC tratados con PZC, no muestran ningún incremento en la frecuencia de aberraciones cromosómicas ni de micronúcleos.<sup>65</sup>

### Mecanismo de acción

Aunque el mecanismo mediante el cual el PZC daña al cisticercos no está totalmente claro, se puede decir que su efecto cestocida parece involucrar tanto mecanismos directos al producir daño en estructuras del cisticercos, así como la participación del sistema inmune del hospedero. Algunos estudios muestran que el PZC, administrado durante períodos de 1 o 15 días, produce un daño directo sobre los cisticercos de *T. solium* y que posteriormente las células inflamatorias continúan el proceso hasta ocasionar la desaparición de los restos de los cisticercos muertos, un proceso que puede durar hasta 2 o 3 meses.<sup>56,66-67</sup>

A partir de datos obtenidos en otros parásitos, principalmente del género *Schistosoma*, se considera que la acción antiparasitaria más notable del PZC es la modificación de la homeostasis del calcio intracelular.<sup>68</sup> Este efecto desencadena la contracción muscular y un daño tegumentario que a su vez

**Cuadro II. Usos del albendazol**

Parasitosis	Dosis	Efectos adversos
Equinococosis	Durante 28 días:  400 mg dos veces al día (72, 75, 94)	Dolor abdominal, náusea, vómito, alopecia, neutropenia, incremento en la transaminasa sérica (94-97)
Neurocisticercosis	Durante 7 días: 5 mg/kg tres veces al día (81)	
Ascariosis, Triquiurosis	Dosis única: 400 mg (75)	
Teniosis	400 mg durante 3 días	
Enterobiosis Estrongiloidosis	Dosis única: 400 mg (75) Durante tres días: 400 mg 2 veces al día (75)	

origina la exposición de antígenos del parásito que anteriormente habrían permanecido ocultos.<sup>63,69</sup> Al exponerse estos antígenos, el parásito es atacado por el sistema inmune del hospedero lo que indica que existe una sinergia entre éste y el efecto antihelmíntico del PZC.<sup>64,70-71</sup> El PZC tiene un efecto sobre el tegumento parasitario semejante al de la citocalasina B, que provoca un desarreglo en el citoesqueleto, específicamente inhibiendo la polimerización de la actina seguido por un incremento del calcio intracelular. El efecto del PZC sobre la exposición y liberación de antígenos del esquistosoma se puede atribuir al desarreglo tegumentario.<sup>63-64</sup> El PZC también induce alteraciones metabólicas en los parásitos, efecto que puede resultar de los cambios tegumentarios provocados por el fármaco, porque esta es la superficie primaria para la absorción de glucosa, afectando así las cantidades de ATP en el parásito.<sup>68</sup> La contracción sostenida aunada al decremento en la absorción de glucosa disminuiría el contenido de glucógeno en el parásito.

### Albendazol

El surgimiento del interés en el sistema de anillos del benzimidazol como un núcleo para el desarrollo de agentes quimioterapéuticos se estableció en los años 50 cuando se encontró que el 5,6-dimetil-1-(*D*-ribofuranosil) benzimidazol era parte integral de la estructura de la vitamina B<sub>12</sub>.

Uno de los campos que más se benefició con los resultados de esas investigaciones fue el de las enfermedades parasitarias. Con el descubrimiento del tiabendazol en 1961 se abrieron las puertas para el desarrollo de derivados del benzimidazol con actividad antiparasitaria.<sup>72</sup> De esos compuestos, una veintena salieron al mercado, y de ellos tres se usan en la práctica médica actual, el ABZ, el flubendazol y el mebendazol. El ABZ (Figura 2) es muy efectivo para el tratamiento de las helmintosis, y es uno de los medicamentos que se utilizan en campañas masivas de desparasitación sobre todo en niños escolares.<sup>73-74</sup> Debido a su absorción limitada y metabolismo rápido, sólo dosis altas de ABZ son efectivas en el tratamiento de infecciones sistémicas en seres humanos.<sup>72,75</sup>

### Uso del ABZ en la NCC

En 1987 se reportaron los primeros casos de NCC tratados con ABZ durante 30 días con dosis diarias de 15 mg/kg,<sup>76</sup> con la cual se redujeron las lesiones quísticas en el parénquima cerebral hasta en 76%, similar al efecto del PZC.<sup>77</sup> Aunque el uso del ABZ contra la NCC está aún en evaluación, este medicamento se usa en la mayoría de los casos en los que el tratamiento con PZC falla, incluso el ABZ resulta ser más efectivo que el PZC en los casos de cisticercosis subaracnoidea, llegando en ocasiones a evitar la intervención quirúrgica en individuos

con cisticercosis ventricular, espinal, u orbital.<sup>78-80</sup> Actualmente se recomiendan dosis de 15 mg/kg/día durante una semana,<sup>81</sup> aunque algunos autores consideran que la duración del tratamiento se puede reducir hasta un período de 3 días sin que se pierda su efectividad terapéutica contra la NCC.<sup>82</sup>

### Farmacocinética del ABZ

El metabolismo del ABZ se caracteriza por la oxidación en el átomo de azufre.<sup>83</sup> Los metabolitos principales del ABZ tanto en el plasma como en la orina son el sulfóxido (ABZ-SO) y la sulfona (ABZ-SO<sub>2</sub>), no obstante que su proporción varía de acuerdo con la especie. Sin embargo, el ABZ sólo se detectó como traza en todas las especies estudiadas. La excreción total urinaria del ABZ marcado con carbono radioactivo varía de 20% en el ratón a 59% en los bovinos. El ABZ-SO es el metabolito más importante en la orina (23-27%), mientras que la ABZ-SO<sub>2</sub> constituye menos del 6% del total de los metabolitos excretados. La oxidación de la ABZ-SO<sub>2</sub> es la reacción metabólica primaria, pero una vez completada, otras rutas son igualmente importantes.

Cuando se incubaba ABZ con microsomas de hígado de oveja o rata se observa una oxidación rápida dependiente de NADPH que origina al ABZ-SO. La formación del ABZ-SO se inhibe con clorpromazina, fenbendazol, y metimazol, sustratos alternativos de una monooxigenasa microsomal que contiene flavina (MFMO) sin que se observen cambios con los inhibidores clásicos de P450.<sup>84-85</sup> Esos resultados sugieren que la conversión de ABZ al ABZ-SO no es catalizada por P450 sino por MFMO. Sin embargo, estudios acerca del metabolismo del ABZ<sup>86</sup> en los que se usaron microsomas de hígado de cerdo, así como formas puras de P450 y MFMO, indican que ambos sistemas contribuyen a la oxidación inicial del ABZ. El papel de P450 se demostró cuando se adicionó un anticuerpo contra la P450 reductasa que dio como resultado una reducción del 37% en la formación del ABZ-SO.

A diferencia de la sulfoxidación del ABZ, la formación de la ABZ-SO<sub>2</sub> se le atribuye principalmente al citocromo P450 en hígado de rata perfundido.<sup>83</sup> La adición de octilamina, un compuesto que disminuye P450 pero que estimula MFMO, inhibe completamente toda actividad de sulfonación. Experimentos posteriores usando inductores específicos de P450

sugieren que la isoenzima P450c es la responsable principal de la sulfonación del ABZ.<sup>87</sup> También mostraron algo importante e inesperado: el ABZ induce su propio metabolismo. El pretratamiento de ratas con ABZ durante 10 días incrementó al doble los niveles microsomales de P450 y hasta 30 veces la actividad de P450c. *In vivo*, estos resultados se manifiestan por el decremento en los niveles plasmáticos del ABZ-SO, con aumentos correspondientes de la ABZ-SO<sub>2</sub>.

En general se ha encontrado que el ABZ se absorbe en poca cantidad en el ser humano, menos del 5% después de su administración oral. A la dosis de 6.6 mg/kg de ABZ la concentración en plasma del ABZ-SO alcanza un máximo de 0.25 a 0.30 g/ml después de 2 h. La vida media del ABZ-SO en el plasma es de aproximadamente 8.5 h. El metabolito se elimina esencialmente por la orina. La administración del ABZ con comidas grasosas eleva su biodisponibilidad. Las concentraciones medias en plasma fueron 4.5 veces más altas cuando la droga se administró con el desayuno que en ayunas.<sup>88</sup> Sin embargo, en estudios previos se encontró que si se administra junto con aceite de oliva y leche no hay grandes cambios en su absorción.<sup>89</sup>

Jung y cols.<sup>90</sup> estudiaron la farmacocinética del ABZ en ocho pacientes con NCC que recibieron ABZ en dosis de 15 mg/kg por día durante 8 días. No se detectó ABZ en plasma pero sí el ABZ-SO. Los niveles máximos de ABZ-SO en plasma estuvieron en un rango de 0.45 a 2.96 g/ml. La vida media de este metabolito fue de 10 a 15 h. Se encontró un pico doble en tres pacientes, lo que se ha tratado de explicar como un problema de absorción del ABZ, el cual posteriormente es solubilizado por las sales biliares, o bien, porque la disolución *in vivo* del ABZ de la tableta administrada es lenta y errática. El ABZ-SO permanece en plasma entre 14 y 20 h. En el estado estacionario se encuentran niveles con gran variabilidad individual. Estos resultados sugirieron que el ABZ podía administrarse dos veces al día. Más adelante Sánchez y cols.<sup>91</sup> realizaron un estudio con 10 pacientes con NCC parenquimatosa para evaluar la efectividad de los dos esquemas de tratamiento contra la NCC (7.5 mg/kg dos veces al día o 5.0 mg/kg tres veces al día). A pesar de la gran variabilidad interindividual observada en ambos esquemas tanto en el área bajo la curva como en las concentraciones mínimas detectadas en plas-

ma en el estado estacionario, no se encontraron diferencias significativas en ambos parámetros. Este estudio tuvo como resultado que el régimen de administración del ABZ contra la NCC en adultos se cambiara a 7.5 mg/kg cada 12 h.

La farmacocinética del ABZ-SO en el plasma de niños con NCC también muestra diferencias individuales. Las concentraciones máximas del ABZ-SO en plasma varió desde 0.2 a 1.0 g/ml. Se encontró un doble pico en cuatro niños. La vida media del ABZ-SO fue desde 2.3 hasta 8.3 h y el tiempo de permanencia en el plasma fue de 5.1 hasta 13.6 h. Esos valores son menores que en adultos. Los resultados sugieren que cuando se tratan niños con NCC el ABZ debe administrarse tres veces al día en lugar de dos como se sugiere para los adultos.<sup>92</sup>

#### *Interacción con otros fármacos*

La interacción más importante del ABZ con otras drogas hasta hoy demostrada es con la DMZ. Al contrario de lo que ocurre con el PZC, el tratamiento simultáneo con ABZ y DMZ incrementa los niveles del ABZ-SO en la mayoría de los pacientes, además de que en el plasma de algunos individuos se pudo detectar ABZ libre.<sup>93</sup> En este trabajo el ABZ se administró a ocho individuos durante una semana (15 mg/kg al día) sin DMZ, e inmediatamente después junto con DMZ durante otra semana. Como ya se mencionó, el citocromo P450 está involucrado en el metabolismo del ABZ, por otro lado, se sabe que la DMZ induce la actividad de genes de esta familia de enzimas, por lo que al suministrar simultáneamente DMZ y ABZ, la DMZ puede promover la formación del ABZ-SO; otra explicación es que debido a que el ABZ puede inducir su propio metabolismo, el régimen previo de una semana con ABZ haya incrementado el metabolismo del fármaco durante la segunda semana de tratamiento cuando se administró junto con DMZ. Sin embargo, esto no explica el hallazgo de niveles mayores de ABZ libre en algunos sujetos, debido a que se esperaría lo contrario. Una posible explicación es que en estos pacientes el metabolismo total del ABZ se encuentre desviado hacia una ruta más lenta como la formación de la ABZ-SO<sub>2</sub>, y por lo tanto el tiempo de permanencia del ABZ en plasma sea más largo.

#### *Toxicología*

En más de 1% de pacientes tratados con ABZ se reporta la aparición de síntomas como mareos, dolor de cabeza, vértigo, eosinofilia, pancitopenia, neutropenia, alopecia y prurito.<sup>94</sup> También se ha observado la presencia de dolor abdominal, náusea, y vómito en pacientes con NCC. Otros efectos menos frecuentes son: anorexia, constipación, dolor epigástrico y resequedad bucal.<sup>95</sup> En ocasiones existe una elevación reversible de las transaminasas séricas, aunque este es un efecto transitorio durante el tratamiento del quiste hidatídico o de la NCC,<sup>96-97</sup> así como de la transpeptidasa sérica y la fosfatasa alcalina.<sup>98</sup> En algunos casos se encontró ictericia durante la medicación con ABZ, en 5% de estos pacientes este efecto puede ser serio, sin embargo, sólo se ha observado esta complicación en pacientes con quiste hidatídico tratados durante más de dos ciclos de 28 días.<sup>98</sup>

#### *Toxicología genética*

Poco se sabe de la toxicología genética del ABZ. El dato más sobresaliente de los estudios reportados es su actividad teratogénica tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>99</sup> Con respecto a los estudios de mutagenicidad disponibles con otros derivados del benzimidazol, en especial del mebendazol, éstos indican que el suero de ratas a las cuales se les administró mebendazol oralmente ocasionó efectos mutagénicos en bacterias. Concentraciones de 10<sup>-4</sup> a 10<sup>-7</sup> M de mebendazol provocan efectos notorios en la médula ósea de la ratas, mientras que las células en cultivo expuestas al suero de animales tratados con este benzimidazol mostraron aberraciones mitóticas e inhibición de la mitosis.<sup>100</sup> Leonard<sup>101</sup> evaluó la capacidad del mebendazol para inducir alteraciones cromosómicas en espermatoцитos, efectos dominantes letales en la descendencia y translocaciones hereditarias en ratones. Las dosis (160, 320, 640 mg/kg) se administraron por vía oral. Los resultados indicaron que el mebendazol no incrementó la proporción de pérdidas prenatales durante las 8 semanas que duró la observación ni produjo anomalías cromosómicas en espermatoцитos o en la descendencia de la primera generación. Delatour y Parish<sup>102</sup> re-

portaron una actividad antimitótica del mebendazol en cultivos de linfocitos de humanos y ovinos, así como en explantes primarios de riñón de puerco y en células tumorales (HeLa, KB y BHK).

Los benzimidazoles básicamente inhiben la polimerización de la tubulina y por lo tanto la formación de los microtúbulos.<sup>103-105</sup> La inhibición de la actividad de los microtúbulos puede dar origen a aneuploidía.<sup>106</sup> No obstante que hay varios reportes de inducción de aneuploidía por otros benzimidazoles, como el benomil y el tiabendazol<sup>107-108</sup> no hay estudios sobre la posible actividad aneugénica del ABZ. En experimentos recientes de nuestro grupo se encontró que *in vitro* el ABZ induce el retraso de la cinética de proliferación de linfocitos de sangre periférica de humanos incluso con concentraciones semejantes a las encontradas en el plasma de pacientes con NCC. Además, datos preliminares de nuestro laboratorio indican que el ABZ provoca la formación de micronúcleos en linfocitos de sangre periférica de humano aún a concentraciones del orden de  $10^{-7}$  M.

#### *Mecanismo de acción*

El mecanismo de acción parasitocida de los benzimidazoles se enfocó inicialmente en su capacidad para modificar el metabolismo de carbohidratos mediante la inhibición de la enzima fumarato reductasa,<sup>109</sup> así como para impedir la captación de glucosa causando la disminución de las reservas de glucógeno;<sup>110</sup> sin embargo, se sabe que ambos efectos no son específicos de los benzimidazoles antihelmínticos ya que también los producen varias otras sustancias que carecen de actividad parasitocida.<sup>109,110</sup> Los benzimidazoles también inhiben la secreción de acetil colinesterasa en los helmintos; debido a que la colchicina, un inhibidor de la polimerización de microtúbulos, también impide la liberación de ese neurotransmisor, se sugirió que los microtúbulos podrían estar involucrados en la acción de los benzimidazoles.<sup>111</sup> Actualmente se tienen evidencias suficientes para afirmar que la acción antihelmíntica de los benzimidazoles, incluyendo al ABZ, se debe a su afinidad de unión a la tubulina que impide la polimerización de los microtúbulos.<sup>105,110,112-116</sup> En un principio esta hipótesis fue difícil de creer debido a que la tubulina es una

proteína común tanto en las células del hospedero como del parásito, de modo que no se podía explicar su acción antiparasitaria altamente específica y sus limitados efectos tóxicos en las células del hospedero. Hasta el momento, se han planteado dos posibles explicaciones. Por un lado, existen diferencias en la afinidad de unión entre los benzimidazoles y la tubulina extraída de diferentes organismos, en general hay mayor afinidad de los distintos benzimidazoles a la tubulina de los parásitos que de las células de mamíferos.<sup>105,110,112,114,116</sup> Además, mutaciones en la beta tubulina confieren resistencia a la acción antihelmíntica de los benzimidazoles en algunas especies de parásitos.<sup>117</sup> Las modificaciones estructurales de los microtúbulos inducida por los benzimidazoles parece ser diferente a la causada por otros inhibidores de la polimerización de la tubulina como la colchicina. Laclette y cols.<sup>118</sup> reportaron que al tratar *in vitro* cisticercos de *T. solium* con mebendazol la tubulina se ensambla formando haces paracrystalinos que no se produjeron con la colchicina aunque ambos tratamientos dieron como resultado la acumulación de vesículas secretoras en las células tegumentarias del cisticerco. La otra hipótesis que aún no ha sido lo suficientemente explorada es la posible diferencia en la farmacocinética del ABZ entre el parásito y el hospedero.

#### **Conclusiones**

Los datos presentados muestran que tanto el PZC como el ABZ son dos fármacos altamente efectivos contra la NCC. Los estudios de farmacocinética en seres humanos han permitido definir los protocolos de tratamiento de una manera más adecuada y precisa con cada medicamento logrando reducir considerablemente el tiempo de tratamiento. La quimioterapia de la NCC se ha acortado de casi un mes a sólo una semana (ABZ) e incluso un día (PZC). Además, de acuerdo con los datos toxicológicos, ambos medicamentos presentan efectos secundarios poco severos a corto plazo.

Los estudios relacionados con los posibles efectos a largo plazo del PZC muestran que este medicamento no representa un factor de riesgo para la inducción de daño genotóxico, aunque queda aún por explorar si en seres humanos podría

ocasionar la pérdida de material genético como en las células de criceto sirio, o bien, su acción comutagénica como la reportada *in vitro*. Por lo que respecta al ABZ, los resultados de estudios *in vitro* sugieren un posible efecto aneugénico cuyas repercusiones en la salud de los seres humanos deben ser evaluadas. Recientemente se publicó un estudio en el cual se sugiere que cuando se trata a niños ligeramente infectados con *Trichuris trichiura* con 400 mg de ABZ al día durante 3 días consecutivos (repetiéndose este esquema en tres ocasiones con intervalos de 4 meses), se puede provocar un retraso en el crecimiento corporal.<sup>119</sup> Si bien estos datos no invalidan la gran utilidad de este medicamento para el control de diversas helmintosis en México y en muchos países donde estas enfermedades parasitarias son frecuentes, sí replantea la necesidad de controlar el uso indiscriminado de los agentes antiparasitarios. Además hay que recordar que muchos de los efectos a largo plazo dependen en gran medida de la susceptibilidad individual, y del grado de exposición, el cual a su vez está influenciado por la farmacocinética del medicamento en cada individuo; y finalmente considerar que si estos medicamentos se aplican de manera descontrolada e indiscriminada, su utilidad podría verse reducida con el surgimiento de especies resistentes.

## Referencias

1. **Flisser A, Madrazo I, Delgado H.** Cisticercosis Humana. El Manual Moderno. México, 1997,176.
2. **Del Brutto O, Sotelo J, Román G.** Neurocysticercosis: a clinical handbook. Swets and Zeitlinger BV. Holanda, 1998;207.
3. **Gilman R, García H, González A, Verástegui M, Dunleavy M, Evans C.** Grupo de Trabajo en Cisticercosis en Perú. En: Teniasis/Cisticercosis por *T. solium*. García H, Martínez S (Eds). Editorial Universo, Lima, pp:327-339.
4. **Sarti E, Schantz P, Plancarte A, Wilson M, Gutierrez I, López A, Roberts J, Flisser A.** Prevalence and risk factors for *Taenia solium* taeniasis and cysticercosis in humans and pigs in a village in Morelos, Mexico. Am J Trop Med Hyg 1992;46:677-684.
5. **Díaz S, Candil A, Suate V, Zazueta M, Medina M, Lozano R, Willms K.** Epidemiologic study and control of *Taenia solium* infections with praziquantel in a rural village of Mexico. Am J Trop Med Hyg 1991;45:522-531.
6. **Velazco M, Bravo MA, Quirasco F.** Medical-Social implications and economic impact. En: Cysticercosis. Present state of knowledge and perspectives. Flisser A, Willms K, Laclette JP, Larralde C, Ridaura C, Beltrán F (Eds). Academic Press, New York, 1982,pp 47-51.
7. **Tsang V, Wilson M.** *Taenia solium* cysticercosis: An under-recognized but serious public health problem. Parasitol Today 1995;11:124-126.
8. **Sotelo J, Del Brutto O, Roman G.** Cysticercosis. En: Current Clinical Topics in Infections Diseases. Remington J, Swartz M (Eds). 1996, pp 240-258.
9. **White C.** Neurocysticercosis: a major cause of neurological disease worldwide. Clin Infec Dis 1997;24:101-115.
10. **Villagrán J, Olvera JE.** Cisticercosis humana. Estudio clínico y patológico de 481 casos de autopsia. Patología 1988;26:149-156.
11. **Flisser A, Plancarte A, Avila G.** Aplicación de métodos de diagnóstico de cisticercosis y teniasis a estudios epidemiológicos. Rev Fac Med UNAM 1994;37:82-91.
12. **Robles C, Vargas N, Sedano AM.** The chemotherapy of cysticercosis. The results of 10 years or more after follow-up. Gac Méd Méx 1997;133:127-139.
13. **Robles C, Chavarría M.** Presentación de un caso de cisticercosis cerebral tratado medicamente con un nuevo fármaco: Praziquantel. Sal Pub Mex 1979;5:603-618.
14. **Sotelo J, Jung H.** Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. Clin Pharmacokinet 1998;34:503-515.
15. **Sotelo J, Del Brutto O.** Therapy of neurocysticercosis. Child's Nerv Syst 1987;3:208-211.
16. **Seubert J, Pohlke R, Loebich F.** Synthesis and properties of praziquantel, a novel broad spectrum anthelmintic with excellent activity against schistosomes and cestodes. Experientia 1977;33:1036-1037
17. **Chavarría M, González D.** Droncit en el tratamiento de la cisticercosis porcina. Esp Vet (Méx) 1987;1:159-165.
18. **Botero D, Castaño S.** treatment of cysticercosis with praziquantel in Colombia. Am J Trop Med Hyg 1982;31:810-821.
19. **Gómez J, Sánchez E, Pardo R.** Treatment of cysticercosis with praziquantel. Arch Neurol 1984;41:1022.
20. **Robles C.** Tratamiento médico de la cisticercosis cerebral. Gac Méd Méx 1981;117:355-363.
21. **Robles C.** Resultados tardíos en el tratamiento de la cisticercosis cerebral con praziquantel. Sal Pub Mex 1982;24:625-627.
22. **Spina-Franca A, de Rezende G.** Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo con el praziquantel. Sal Pub Mex 1982;24:633-636.
23. **Brink G, Schenone H, Díaz V, Parra M, Corrales, M.** Neurocysticercosis: tratamiento con praziquantel: estudio preliminar. Bol Chileno Parasitol 1980;35:66-72.
24. **Sotelo J, Escobedo F, Rodríguez J, Torres B, Rubio F.** Therapy of parenchymal brain cysticercosis with praziquantel. N Engl J Med 1984;310:1001-1007.
25. **Sotelo J, Torres B, Rubio F, Escobedo F, Rodríguez J.** Praziquantel in the treatment of neurocysticercosis: long-term follow-up. Neurology 1985;45:752-755.
26. **Kramer L.** Medical treatment of cysticercosis-Ineffective. Arch Neurol 1995;52:101-102.
27. **Corona T, Lugo R, Medina R, Sotelo J.** Single-day praziquantel therapy for neurocysticercosis. N Engl J Med 1996;334:125.

28. **Leopold G, Ungethüm W, Groll E, Diekmann H, Nowak H, Wegner D.** Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel a new drug against schistosomes and cestodes. *Eur J Clin Pharmacol* 1978;14:281-291.
29. **Buhring K, Diekmann H, Muller H.** Metabolism of praziquantel in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1978;3:179-190.
30. **Groll E.** Praziquantel. *Adv Pharmacol Chemother* 1984;20:219-238.
31. **Spina-Franca A, Machado L, Nobrega J, Livramento J, Dieckmann H, Groll E, de Rezende G.** Praziquantel in the cerebrospinal fluid in neurocysticercosis. *Arq Neuropsiquiatr* 1985;43:243-259.
32. **Patzschke K, Pütter J, Wegner L, Horster F, Diekmann H.** Serum concentrations and renal excretion in humans after oral administration of praziquantel. Results of three determination methods. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1979;4:149-156.
33. **Xiao S, Catto B, Webster L.** Quantitative determination of praziquantel in serum by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1983;273:127-132.
34. **González D, Morano C, Sánchez M, Sotelo J, Jung H.** Sensitive high-performance liquid chromatographic assay for praziquantel in plasma, urine and liver homogenates. *J Chromatogr* 1993;613:174-178.
35. **El Guiniady M, El Touny M, Abdel-Bary M, Abdel-Fatah S, Metwally A.** Clinical and pharmacokinetic study of praziquantel in Egyptian schistosomiasis patients with and without liver cell failure. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 51: 809-818.
36. **Jung H, Vázquez M, Sánchez M, Penagos P, Sotelo J.** Clinical pharmacokinetics of praziquantel. *Proc West Pharmacol Soc* 1991;34:335-340.
37. **Mandour M, El Turabit, Homeida M, el Sadig T, Ali H, Bennett J, Leahey W, Harron D.** Pharmacokinetics of praziquantel in healthy volunteers and patients with schistosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1990;84:389-393.
38. **Overbosch D, Van de Nes J, Groll E, Diekmann H, Polderman A, Mattie H.** Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:287-292.
39. **Bittencourt P, Gracia C, Gorz A, Mazaer S, Oliveira T.** High-dose praziquantel for neurocysticercosis: efficacy and tolerability. *Eur Neurol* 1992;30:229-234.
40. **Vázquez M, Jung H, Sotelo J.** Plasma levels of praziquantel decrease when dexamethasone is given simultaneously. *Neurology* 1987;37:1561-1562.
41. **González D, Sánchez M, Sotelo J, Jung H.** *In vitro* metabolic interaction between praziquantel and dexamethasone. *Pharmacol Communications* 1994;4:301-305.
42. **González F.** The molecular biology of cytochrome P450s. *Pharmacol Rev* 1988;40:243-288.
43. **Murray M, Reidy G.** Selectivity in the inhibition of mammalian cytochromes P450 by chemical agents. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 85-101.
44. **Dachman W, Adubofour K, Bikin D, Johnson Ch, Mullin P, Winograd M.** Cimetidine-induced rise in praziquantel levels in a patient with neurocysticercosis being treated with anticonvulsants. *J Infect Dis* 1994;169:689-691.
45. **Ebeid F, Metwally A, Botros S, Bennett J.** Treatment of experimental schistosomiasis mansoni with praziquantel alone and combined with cimetidine. *Drug Res.* 1994;44:1268-1270.
46. **Jung H, Medina R, Castro N, Corona T, Sotelo J.** Pharmacokinetic study of praziquantel administered alone and in combination with cimetidine in a single-day therapeutic regimen. *Antimicrob Agents and Chemother* 1997;41:1256-1259.
47. **Frohberg H, Schulze-Schencking M.** Toxicological profile of praziquantel, a new drug against cestode and schistosome infections as compared to some other schistosomicides. *Drug Res* 1981;31:555-565.
48. **Andrews P, Thomas H, Pohlke R, Seubert J.** Praziquantel. *Med Res Rev* 1983;3:147-200
49. **Montero R, Ostrosky-Wegman P.** Genotoxic activity of Praziquantel. *Mutation Res* 1997;387:123-141.
50. **Obermeier J, Frohberg H.** Mutagenicity studies with praziquantel a new anthelmintic drug: Tissue-, host-, and urine-mediated mutagenicity assays. *Arch Toxicol* 1977;38:149-161.
51. **Bartsch H, Kuroki T, Malaveille C, Loprieno N, Barale R, Abbondandolo A, Bonatti S, Rainaldi G, Vogel E, Davis A.** Absence of mutagenicity of praziquantel, a new effective, antischistosomal drug, in bacteria, yeast, insect and mammalian cells. *Mutation Res* 1978;58:133-142.
52. **Machemer L, Lorke D.** Mutagenicity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug, in mammalian systems. *Arch Toxicol* 1978;39:187-197.
53. **Bartsch H, Malaveille C, Camus A, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R.** Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. thyphimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutation Res* 1980;76:1-50.
54. **Bianchi V, Nuzzo F, Abbondandolo A, Bonatti S, Capelli E, Fiorio R, Giulotto E, Mazzaccaro A, Stefanini M, Zaocaro L, Zantedeschi A, Levis A.** Scintillometric determination of DNA repair in human cell lines. *Mutation Res* 1982;93:447-463.
55. **Billings P, Heidelberger C.** Effects of praziquantel, a new antischistosomal drug, on the mutation and transformation of mammalian cells. *Cancer Res* 1982;42:2692-2696.
56. **Flisser A, González D, Plancarte A, Ostrosky P, Montero H, Stephano A, Correa D.** Praziquantel treatment of brain and muscle porcine *Taenia solium* cysticercosis. 2. Immunological and cytogenetic studies. *Parasitol Res* 1990;76:640-642.
57. **Anwar W, Rosin M.** Reduction in chromosomal damage in schistosomiasis patients after treatment with praziquantel. *Mutation Res* 1993;298:179-185.
58. **Montero R, Flisser A, Madrazo I, Cuevas C, Ostrosky-Wegman P.** Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel. *Mutation Res* 1994;305:181-188.
59. **Shirai T, Joong K, Hakoi K, Thamavit W, Pairojkul C, Hoshiya T, Hasegawa R, Ito N.** Promotion of hepatocarcinogenesis by praziquantel. *JPN J Cancer Res* 1991;82:1085-1088.

60. **Ketkar M, Althoff J, Mohr U.** A chronic study of praziquantel in Syrian golden hamsters and Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 1982;24:345-350.
61. **Thamavit W, Moore M, Ruchirawat S, Ito N.** Repeated exposure to *Ophiorchis viverrini*. *Carcinogenesis* 1992;13:309-311.
62. **Herrera LA, Ostrosky-Wegman P, Montero R, Rojas E, Gonsebatt M, Schiffmann D.** Evaluation of the carcinogenic and genotoxic potential of praziquantel in the Syrian hamster embryo cell transformation assay. *Mutation Res* 1994;305:175-180.
63. **Bricker C, Depenbush J, Bennet J, Thompson D.** The relationship between tegumental disruption and muscle contraction in *Schistosoma mansoni* exposed to various compounds. *Zeitschrift fr Parasitenkunde* 1983;69:61-71.
64. **Linder E, Thors C.** *Schistosoma mansoni*: praziquantel-induced tegumental lesion exposes actin of surface spines and allows binding of actin depolymerizing factor, gelsolin. *Parasitology* 1992;105:71-79.
65. **Herrera LA, Ramírez T, Rodríguez U, Corona T, Sotelo J, Lorenzo M, Ramos F, Verdorfer I, Gebhart E, Ostrosky-Wegman P.** Possible association between *Taenia solium* cysticercosis and cancer. Increased frequency of DNA damage in peripheral lymphocytes from neurocysticercosis patients *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2000;94:61-65.
66. **Flisser A, González D, Shkurovich M, Madrazo I, Correa D, Rodríguez J, Cohen S, Rodríguez E, Collado M, Fernández B, Fernández F, Aluja A.** Praziquantel treatment of porcine brain and muscle *Taenia solium* cysticercosis. I. Radiological, physiological and histopathological. *Parasitol Res* 1990;76:263-269.
67. **Torres A, Plancarte A, Villalobos A, Aluja A, Navarro R, Flisser A.** Praziquantel treatment of porcine brain and muscle *Taenia solium* cysticercosis. 3. Effect of 1-day treatment. *Parasitol Res* 1992;78:161-164.
68. **Day T, Bennett J, Pax R.** Praziquantel: The enigmatic antiparasitic. *Parasitol Today* 1992;8:342-344.
69. **Harnett W, Kusel, J.** Increased exposure of parasite antigens at the surface of adult male *Schistosoma mansoni* exposed to praziquantel in vitro. *Parasitology* 1986; 93: 401-405.
70. **Brindley P, Sher A.** The chemotherapeutic effect of praziquantel against *Schistosoma mansoni* is dependent on host antibody response. *J Immunol* 1987;136:215-220.
71. **Flisser A, Delgado V, McLaren D.** *Schistosoma mansoni* enhanced efficacy of praziquantel treatment in immune mice. *Parasite Immunol* 1989;11:319-328.
72. **Horton R.** Benzimidazoles in a wormy world. *Parasitol Today* 1990;6:106.
73. **Nokes C, McGarvey S, Shiue L, Wu G, Wu H, Bundy D, Olds G.** Evidence for an improvement in cognitive function following treatment of *Schistosoma japonicum* infection in Chinese primary schoolchildren. *Am J Trop Med Hyg* 1999;60:556-565.
74. **Mascie G, Alam M, Montanari R, Karim R, Ahmed T, Karim E, Akhtar S.** A study of the cost effectiveness of selective health interventions for the control of intestinal parasites in rural Bangladesh. *J Parasitol* 1999;85:6-11.
75. **Liu L, Weller P.** Antiparasitic drugs. *N Eng J Med* 1996;334:1178-1184.
76. **Escobedo E, Penagos P, Rodríguez J, Sotelo J.** Albendazole therapy for neurocysticercosis. *Arch Intern Med* 1987;147:738-741.
77. **Sotelo J, Escobedo F, Penagos P.** Albendazole vs praziquantel for therapy for neurocysticercosis: a controlled trial. *Arch Neurol* 1988;45:532-534.
78. **Proano J, Madrazo I, García L, García E, Correa D.** Albendazole and praziquantel treatment in neurocysticercosis of the fourth ventricle. *J Neurosurg* 1997;87:29-33.
79. **Puri P, Grover A.** Medical management of orbital mycoticercosis: a pilot study. *Eye* 1998;12:795-799.
80. **Corral I, Quereda C, Moreno A, López R, Martínez J, Guerrero A, Sotelo J.** Intramedullary cysticercosis cured with drug treatment. A case report. *Spine* 1996;21:2284-2287.
81. **Sotelo J, Del Brutto O, Penagos P, Escobedo F, Torres B, Rodríguez J, Rubio F.** Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *J Neurol* 1990;237:69-72.
82. **Alarcón F, Escalante L, Dueñas G, Montalvo M, Román M.** Neurocysticercosis: short course of treatment with albendazole. *Arch Neurol* 1989;46:1231-1236.
83. **Gottschall D, Wang R.** The metabolism of benzimidazole anthelmintics. *Parasitol Today* 1990;6:115-124.
84. **Ziegler D.** *Enzymatic Basis of Detoxication*, Vol. 1, Jakoby E. (Ed), Academic Press, New York, pp 201-227.
85. **Fargetton X, Galtier P, Delatour P.** Sulfoxidation of albendazole by a cytochrome P450-independent monooxygenase from rat liver microsomes. *Vet Res Commun* 1986;10:317-324.
86. **El Amri H, Fargetton X, Delatour P, Batt A.** Sulphoxidation of albendazole by the FAD-containing and cytochrome P-450 dependent mono-oxygenases from pig liver microsomes. *Xenobiotica* 1987;17:1159-1168.
87. **El Amri H, Mothe O, Totis M, Masson C, Batt A, Delatour P, Siest, G.** Albendazole sulfonation by rat liver cytochrome P-450c. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:758-764.
88. **Lauge H, Eggers R, Bincher J.** Increased systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal. *Eur J Clin Pharmacol* 1988;34:315-317.
89. **Marriner S, Morris D, Dickson B, Bogan J.** Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;30:705-708.
90. **Jung H, Hurtado M, Sánchez M, Medina M, Sotelo J.** Clinical pharmacokinetics of albendazole in patients with brain cysticercosis. *J Clin Pharmacol* 1992;32:28-31.
91. **Sánchez M, Suástegui D, González D, Sotelo J, Jung H.** Pharmacokinetic comparison of two albendazole dosage regimens in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol* 1993;16:77-82.
92. **Jung H, Sánchez M, González A, Martínez J, Suástegui R, González D.** Clinical pharmacokinetics of albendazole in children with neurocysticercosis. *Am J Ther* 1997;4:23-26.
93. **Jung H, Hurtado M, Medina T, Sánchez M, Sotelo J.** Dexamethasone increases plasma levels of albendazole. *J Neurol* 1990;237:279-280.

94. **Horton R.** Chemotherapy of *Echinococcus* infection in man with albendazole. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1989;83:97-102.
95. **Archibald L, Beeching N, Gill G, Bailey J, Bell D.** Albendazole is effective treatment for chronic strongyloidiasis. *Q J Med* 1993;86:191-195
96. **Teggi A, Lastilla M, de Rosa F.** Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1679-1684.
97. **Cossetto D, Gruenewald S, Antico V, Little J.** Albendazole treatment of recurrent hydatid disease: serial evaluation with ultrasound. *Aust N Z J Surg* 1989;59:933-936.
98. **El-Mufti M, Kawag A, Ibrahim H, Taktuk S, Swaisi I, Zaidan A, et al.** Albendazole therapy of hydatid disease: 2-year follow-up of 40 cases. *Ann Trop Med Parasitol* 1993;87:241-246.
99. **Delatour P, Parish R, Gyurik R.** Albendazole: A comparison of relay embryotoxicity with embryotoxicity of individual metabolites. *Ann Rech Vet* 1981;12:159-167.
100. **Stykes, JA.** Cytotoxic effects of various pesticides *in vivo* and *in vitro*. *Mutation Res* 1973;21:50.
101. **Leonard A.** Mutagenicity tests with mebendazole in the mouse. *Mutation Res* 1974;26:427-430.
102. **Delatour P, Parish R.** Benzimidazole anthelmintics and related compounds: Toxicity and evaluation of residues. *En Drug Residues in Animals*. Rico A (Ed) Academic Press, New York 1986, pp 175-204.
103. **Davidse L, Flach W.** Interaction of thiabendazole with fungal tubulin. *Biochem Biophys Acta* 1978;543:82-90.
104. **Lacey E, Watson T.** Structure-activity relationships of benzimidazole carbamates as inhibitors of mammalian tubulin *in vitro*. *Biochem Pharmacol* 1985;34:1073-1077.
105. **Lacey E.** Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol Today* 1990;6:112-115.
106. **Mailhes J, Marchetti F.** Chemically induced aneuploidy in mammalian oocytes. *Mutation Res* 1994;320:87-111.
107. **Mailhes S, Aardema M.** Benomyl-induced aneuploidy in mouse oocytes. *Mutagenesis* 1992;7:303-309.
108. **Mailhes J, Young D, Aardema M, London S.** Thiabendazole-induced cytogenetic abnormalities in mouse oocytes. *Env Mol Mutagen* 1997;29:367-371.
109. **Prichard R.** The fumarate reductase reaction of *Haemonchus contortus* and the mode of action of some anthelmintics. *Int J Parasitol* 1973;3:409-417.
110. **Lacey E.** The role of the cytoskeletal protein, tubulin, in the mode of action and mechanism of drug resistance to benzimidazoles. *Int J Parasitol* 1988;18:885-936.
111. **Watts D, Rapson E, Atkins A, Lee D.** Inhibition of acetylcholinesterase secretion from *Nippostrongylus brasiliensis* by benzimidazole anthelmintics. *Biochem Pharmacol* 1982;31:3035-3040.
112. **Lacey E, Brady R, Prichard R, Watson, T.** Comparison of inhibition of polymerisation of mammalian tubulin and helminth ovicidal activity by benzimidazole carbamates. *Vet Parasitol* 1987;23:105-119.
113. **Fetterer R.** The effect of albendazole and triclabendazole on colchicine binding in the liver fluke *Fasciola hepatica*. *J Vet Pharmacol Ther* 1986;9:49-54.
114. **Lubega G, Prichard R.** Interaction of benzimidazole anthelmintics with *Haemonchus contortus* tubulin: binding affinity and anthelmintic efficacy. *Exp Parasitol* 1991;73:203-213.
115. **Jiménez A, De Armas C, Criado A, Casado N, Rodríguez F, Díez J.** Preliminary characterization and interaction of tubulin from *Trichinella spiralis* larvae with benzimidazole derivatives. *Vet Parasitol* 1991;39:89-99.
116. **Friedman P, Platzer E.** Interaction of anthelmintic benzimidazoles with *Ascaris suum* embryonic tubulin. *Biochem Biophys Acta* 1980;630:271-278.
117. **Roos M.** The molecular nature of benzimidazole resistance in helminths. *Parasitol Today* 1990;6:125-127.
118. **Laclette J, Merchant M, Willms K, Cañedo L.** Paracrystalline bundles in large tubules, induced *in vitro* by mebendazole in *Cysticercus cellulosae*. *Parasitology* 1981;83:513-518.
119. **Forrester J, Bailar J, Esrey S, José M, Castillejos B, Ocampo G.** Randomised trial of albendazole and pyrantel in symptomless trichuriasis in children. *Lancet* 1998;352:1103-1108.
120. **Wegner D.** Trial designs for multicentre clinical studies of investigational phases I B to III with praziquantel. *Arneimittelforschung* 1981;31:566-567.
121. **Ishizaki T, Kamo E, Boehme K.** Double-blind studies of tolerance to praziquantel in Japanese patients with *Schistosoma japonicum* infections. *Bull WHO* 1979;57:787-791.
123. **Pawlowski Z.** Efficacy of low doses of praziquantel in taeniasis. *Acta Trop* 1990;48:83-88.

