

UNIVERSIDAD DE CONCEPCION



CARACTERIZACION DE UNA NUEVA FORMULACION FARMACEUTICA DE DISULFIRAM: ASPECTOS CARDIOVASCULARES, BIOQUIMICOS, FARMACOCINETICOS E HISTOPATOLOGICOS.

Tesis de Magíster presentada a la Escuela de Graduados de la Universidad de Concepción como parte de los requisitos para optar al grado de Magíster en Ciencias, mención Fisiología.

Por

Edson Freddy Montero Cabrera

2008

RESUMEN

El alcoholismo y los efectos asociados a la ingesta de alcohol son el más importante problema de Salud Pública en Chile. El disulfiram es un fármaco utilizado en el tratamiento del alcoholismo crónico ya que produce una reacción aguda a la ingestión de alcohol. En presencia de un metabolismo normal, el alcohol se degrada en el hígado, por la deshidrogenasa alcohólica, a acetaldehído, el que es transformado luego, por acción de una deshidrogenasa a ácido acético, de menores efectos adversos. El disulfiram bloquea esta reacción inhibiendo la deshidrogenasa del acetaldehído. Bajo su influencia las concentraciones sanguíneas de acetaldehído aumentan varias veces respecto de la ingestión de alcohol solo. Esto produce una reacción inmediata y severa a su ingestión. Como la adherencia a medicación oral es escasa en la mayoría de los pacientes, en este estudio se investigó un complejo de disulfiram y β -hydroxypropyl dextrina lográndose un compuesto de inclusión que facilita su absorción parenteral con el mínimo daño tisular.

Los estudios farmacocinéticos se realizaron mediante HPLC con detector de arreglo de diodos con el que se hicieron controles de detección de DDC y Me DDC, en ratas, a la hora, 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 hr, post-administración, s.c. o i.m., de disulfiram en la forma libre, en forma de complejo y en mezcla de disulfiram libre: disulfiram en complejo (proporción 75:25) mezclado con agua destilada y miglyol. Los resultados mostraron: ABC_{0-168} 4,86 - 5,78 - 3,31 y 7,12 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$. $C_{\text{máx}}$ 0,22 - 0,42 - 0,17 y 0,15 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente y, en todos los casos, un $t_{\text{máx}}$ de 1 hora.

En los estudios subcutáneos de disulfiram, en sus distintas formas, los parámetros farmacocinéticos más auspiciosos fueron los de la formulación a la forma de mezcla libre: en complejo (proporción 75:25), en miglyol, forma muy viscosa y difícil de inyectar. Para corregir estos inconvenientes se optó por disminuir la proporción de disulfiram en complejo y cambiar su administración a i.m, por este motivo se cambió a la formulación disulfiram libre: disulfiram en complejo en proporción 40:60, en miglyol, la que entregó los valores siguientes: ABC_{0-168} 5,67 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$, $t_{\text{máx}}$ 1 hr y $C_{\text{máx}}$ 0,17 $\mu\text{g}/\text{h}/\text{ml}$. Por lo tanto, se consideró conveniente utilizar esta formulación debido a sus características farmacocinéticas

El posible daño en tejidos de ratas inyectadas s.c. o i.m. se estudió mediante la tinción hematoxilina eosina de cortes de tejidos efectuados a las 8, 24, 48, 72, 96, 120, 144 y 168 hr post-administración y observó al microscopio con objetivos 10X y 40X. El estudio histológico de los tejidos después de la administración de disulfiram en forma libre mostró

aumento de células inflamatorias en los controles de las 24, 72 y 168 hr, hiperemia intensa del plexo vascular profundo a las 24 y 96 hr, y hemorragia en dermis moderada a las 72 hr, en comparación con los efectos inducidos por suero fisiológico en zonas similares. En el disulfiram a la forma de complejo mostró la presencia significativa de células inflamatorias a las 8 hr. El disulfiram administrado s.c. en sus forma libre, en complejo y en la forma libre: disulfiram complejo consistió solo en reacciones leves o moderadas. La administración de disulfiram: disulfiram complejo, 40:60 en oleato, otra formulación ensayada, mostró la presencia de células inflamatorias a las 24 hr y severa desestructuración de las fibras musculares a las 48 hr y. Es por ello, que se concluye que la mejor formulación, por las menores reacciones histopatológicas, es 40 disulfiram libre : 60 disulfiram en complejo en miglyol.

En perros, se realizaron exámenes bioquímico-hematológicos, ecográficos, histopatológicos y electrocardiográficos, donde no hubo mayores alteraciones, excepto un aumento de la bilirrubina total.

En estudios de microdiálisis cerebral en el núcleo accumbens de la rata, después de la administración s.c. de 15 mg/kg de disulfiram libre, se observó un leve aumento no significativo de la concentración de dopamina con respecto a animales sin tratamiento.

