

1. RESUMEN

La hidatidosis es una enfermedad parasitaria producida por el cestodo *Echinococcus granulosus*. Es una enfermedad de distribución cosmopolita que constituye un importante problema de salud pública en muchos países del mundo donde causa una elevada morbilidad y un significativo impacto socioeconómico en las regiones endémicas. Afecta tanto a animales como al hombre. El hombre es un hospedador accidental, donde el quiste puede llegar a desarrollarse en diferentes órganos. Los órganos más afectados son el hígado y el pulmón. Para hacer frente a la hidatidosis, se encuentran tres posibles tratamientos: la cirugía, el PAIR y el tratamiento farmacológico. La quimioterapia constituye un tratamiento no invasivo que se viene desarrollando desde la década de los setenta y que ha demostrado la eficacia de los benzimidazol carbamatos frente a la hidatidosis. El albendazol y el mebendazol son los fármacos más importantes.

ABSTRACT

Hydatid disease is a parasitic disease caused by the tapeworm *Echinococcus granulosus*. It is a disease of cosmopolitan distribution constitutes a major public health problem in many countries of the world where it causes high morbidity and a significant economic impact in endemic regions. It affects both animals and humans. Man is an accidental host, where the cyst can develop into different organs. The most affected organs are liver and lung. To fight hydatid disease, there are three possible treatments: surgery, PAIR and drug treatment. Chemotherapy is a non-invasive treatment that has been developed in the seventies and has demonstrated the effectiveness of benzimidazole carbamates against hydatid disease. Albendazole and mebendazole, are the most important drugs.

2. PALABRAS CLAVE

Echinococcus granulosus, tratamiento, albendazol, mebendazol, hidatidosis

3. INTRODUCCIÓN

3.1 Antecedentes históricos

Hidátide procede del sustantivo griego *Hydatis*, que deriva de *hydor* o *hydatos*; “agua”. De acuerdo con su etimología significa: “vejiga o vesícula llena de agua o de líquido acuoso”. Esta palabra ya era utilizada por los médicos griegos.

Hipócrates reconoció la hidatidosis hace más de 2000 años. Observó que los quistes hidatídicos podían irrumpir en la cavidad abdominal de los seres humanos tras la observación post mortem de bovinos y cerdos. Los comparó con “tumores llenos de agua”.

3.2 Taxonomía

Phylum: Platyhelminthus

Clase: Cestoidea

Sub-clase: Eucestoda

Orden: Cyclophyllidae

Familia: Taeniidae

Género: *Echinococcus* (Rudolphi, 1801)

Especie: *Echinococcus granulosus* (Batsch, 1786)

Echinococcus multilocularis (Leuckart, 1863)

Echinococcus oligarthrus (Dresing, 1863)

Echinococcus vogeli (Rausch y Bernstein, 1972)

3.3 Género *Echinococcus*

Cuatro especies de *Echinococcus* infectan a humanos: *E. granulosus* y *E. multilocularis*, son los agentes causales de la equinococosis quística y alveolar respectivamente, éstas constituyen las formas clínicas más frecuentes e importantes. Las otras dos especies *E. vogeli* y *E. oligarthrus* que causan la hidatidosis poliquistica, son menos importantes (Shtamakos y col., 2009).

Hay otras dos nuevas especies identificadas *E. shiquicus* y *E. felidis* sin infección descrita en seres humanos, su posible transmisión zoonótica es desconocida. (Moro y Schantz, 2009).

La equinococosis quística humana es la más común y probablemente representa más del 95% de las infecciones, con 2-3 millones de casos mundiales.

Por ello, en el presente trabajo nos vamos a centrar en el tratamiento de la hidatidosis causada por *Echinococcus granulosus*

3.4 La hidatidosis

La hidatidosis o equinococosis unilocular, es una enfermedad parasitaria de carácter zoonótico, causada por el cestodo *Echinococcus granulosus*. (Armiñanzas y col., 2015).

La forma adulta del parásito vive adherida en las vellosidades del intestino delgado del hospedador definitivo y mide unos 3-6 milímetros de longitud. Está compuesto por un escólex provisto de 4 ventosas con 30-40 ganchos dispuestos en una doble corona para su fijación. El cuerpo o estróbilo se divide en 3-4 segmentos llamados proglótides, el último o grávido contiene huevos esféricos o elipsoidales (Figura 1). Al llegar a la madurez cada proglótide grávido puede contener gran cantidad de huevos que son eliminados con las heces del hospedador definitivo. Los huevos en su interior contienen un embrión hexacanto o oncosfera. Los huevos son infectantes para el hospedador intermediario (ovejas, cabras, cerdos, bueyes) y para el hombre, el hospedador accidental. Cuando los huevos son ingeridos llegan al intestino, eclosionan y el embrión hexacanto atraviesa la pared intestinal y llega al torrente sanguíneo para llegar por circulación sistémica a diferentes órganos. Entonces se empieza a

desarrollar la forma larval, metacestodo o hidátide que tiene líquido en su interior. Irá lentamente aumentando de volumen y formando protoescólices, vesículas prolíferas, escólices, todo esto es conocido como “arena hidatídica”. La hidátide está constituida por diferentes capas: una capa interna o membrana germinal, y una capa externa o membrana laminar. El sistema inmune del hospedador mediante una reacción inflamatoria origina una tercera capa, la membrana adventicia. La hidátide junto con la membrana adventicia conforma el quiste hidatídico (Figura 2).

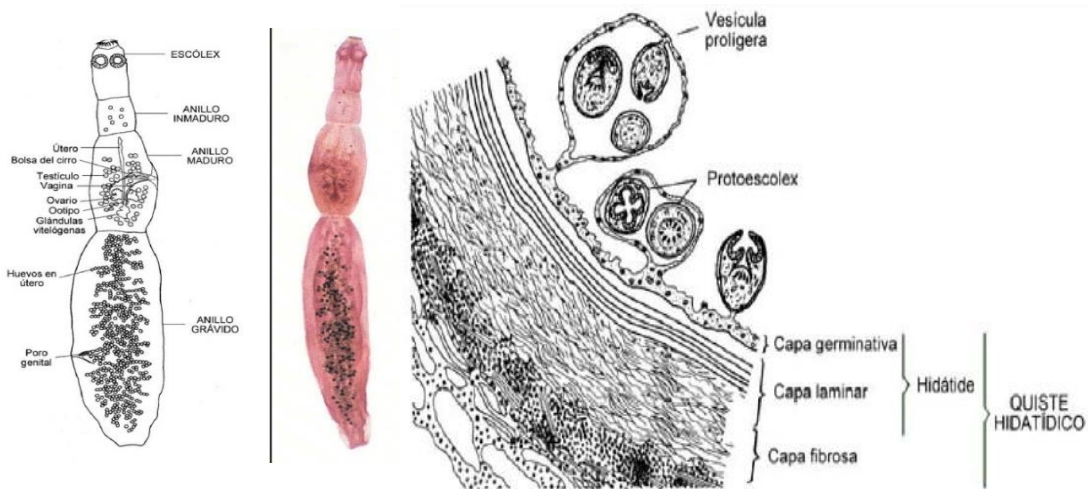


Figura 1. Morfología de *E. granulosus*.

<http://fundacionio.org/viajar/img/enfermedades/echinococcus%20granulosus%20morfologia.jpg>

Figura 2. Estructura del quiste hidatídico.

<http://fundacionio.org/viajar/img/enfermedades/echinococcus%20granulosus%20anatomia%20patologica.jpg>

Las vesículas hijas son pequeñas esferas que contienen los protoescólices y se forman a partir de la capa germinal. El contenido líquido del quiste es transparente o de color amarillo claro, tiene un pH neutro, y contiene cloruro de sodio, proteínas, glucosa, iones, lípidos, y polisacáridos. Este líquido hidatídico es antigénico. Cuando el perro ingiere vísceras de animales que contengan quistes, los protoescólices se transforman en parásitos adultos y comienza de nuevo el ciclo. Los huevos contaminan el agua, los campos, los alimentos o pueden quedar adheridos en el pelaje del perro. Los quistes tienen un crecimiento dispar en función del órgano afectado, pudiendo llegar al tamaño de una naranja. Los sujetos infectados pueden permanecer asintomáticos durante meses, años o a lo largo de toda su vida (Figura 3).

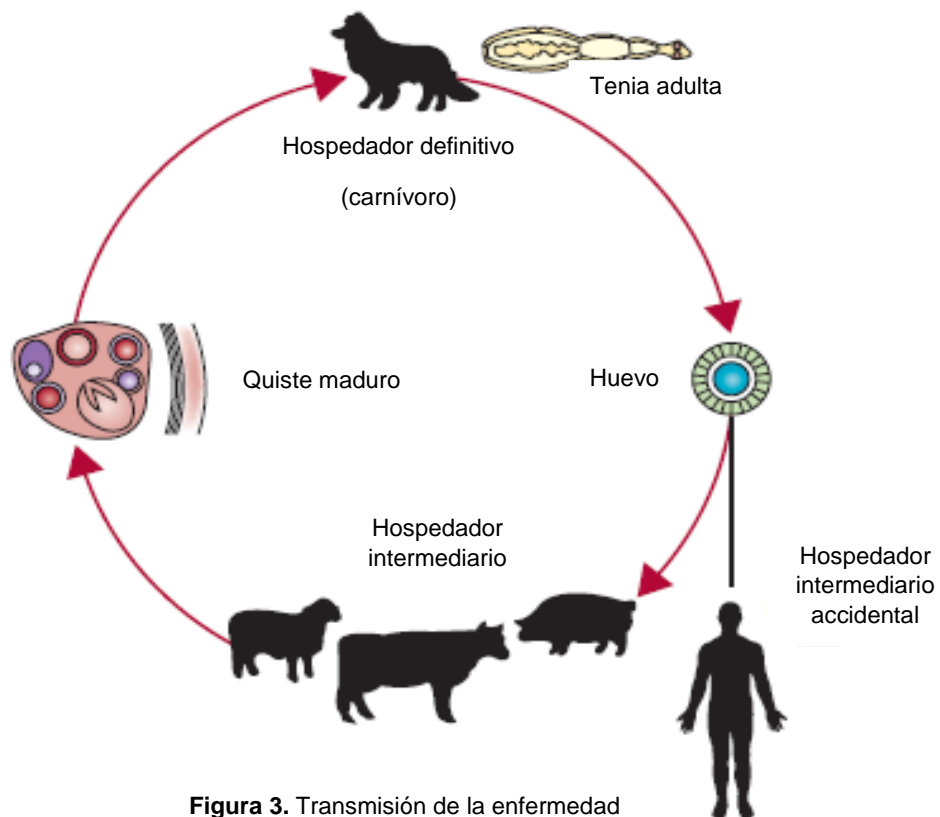


Figura 3. Transmisión de la enfermedad hidatídica. Ciclo de vida de *E. granulosus*. La enfermedad no se transmite de persona a persona (Craig P.S. y col., 2007)

Existen diferentes genotipos de *E. granulosus* con diferentes hospedadores definitivos. Estudios moleculares usando técnicas de secuenciación del ADN mitocondrial permiten diferenciar 10 genotipos diferentes, del G1 al G10. La cepa G1 (cepa ovina) es la causante de la mayoría de infecciones humanas (Eckert y Deplazes, 2004).

3.5 Epidemiología

La hidatidosis está distribuida alrededor del mundo, es una enfermedad cosmopolita (Figura 4), con regiones endémicas en Asia, Norte de África, América del Sur, América Central, Canadá, Nueva Zelanda, Australia y la región mediterránea (Moro y Schantz, 2009). En muchos países la enfermedad, es más

prevalente en las zonas rurales donde las personas están en contacto con perros, ovejas, animales domésticos y donde se realizan prácticas ganaderas.

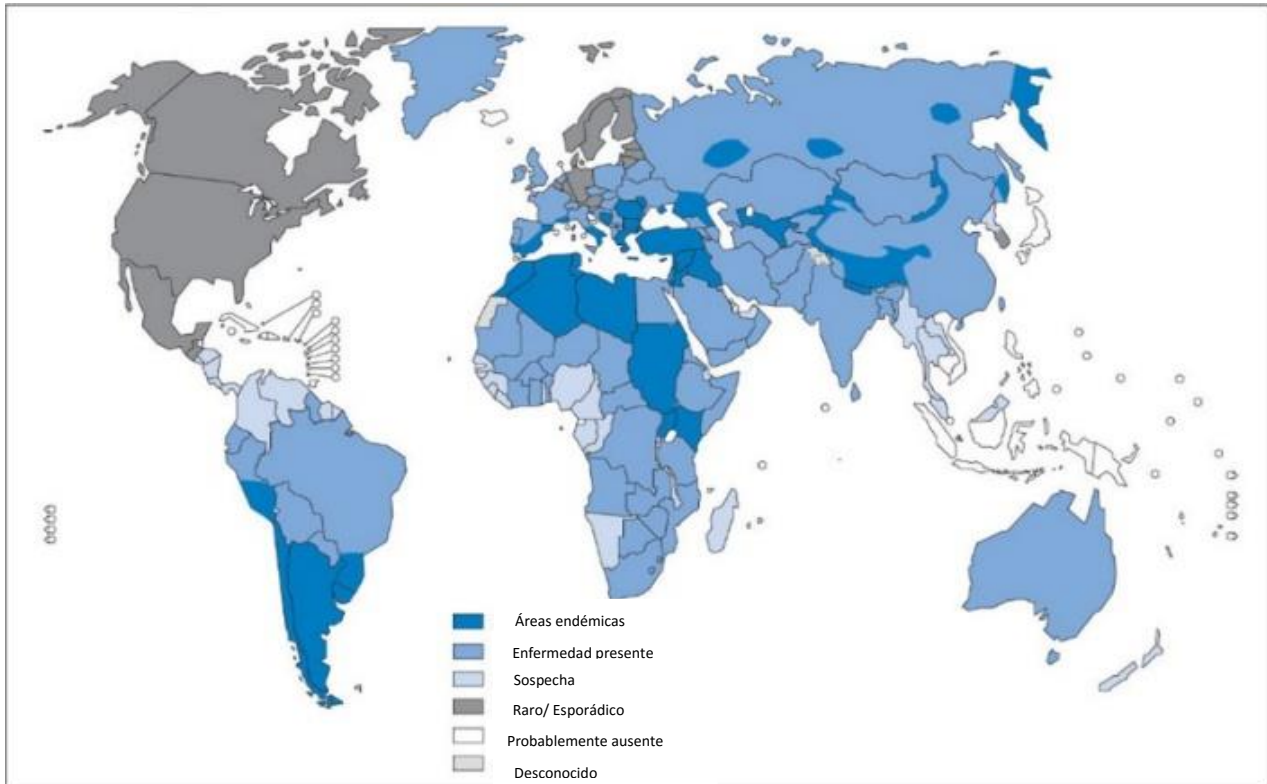


Figura 4. Distribución mundial de la hidatidosis causada por *Echinococcus granulosus*.
http://www.heracles-fp7.eu/images/global_distribution.jpg

En España ha sido una de las antropozoonosis más importantes, pero desde la década de los ochenta se implementaron programas de prevención y control en las comunidades autónomas con mayor incidencia como Aragón, Navarra, la Rioja, Castilla y León, Extremadura basados en la eliminación de perros vagabundos, tratar a los hospedadores definitivos con praziquantel, control de las vísceras en mataderos y carnicerías, decomiso y destrucción de las parasitadas por quistes y campañas de educación sanitaria.

En España esta enfermedad fue de declaración obligatoria (EDO), desde 1981 hasta 1996. En 1997, la hidatidosis pasó a ser vigilada por las Comunidades Autónomas con hidatidosis endémica. En España la incidencia de hidatidosis tiende a disminuir, desde una tasa de 2,52 casos/100.000 habitantes en 1985, hasta una tasa de 1,01 casos/100.000 habitantes en 1996 último año en que la hidatidosis se consideró una enfermedad de declaración obligatoria (Armiñanzas y col., 2015).

3.6 Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico es muy variable y depende fundamentalmente del órgano afectado, la carga parasitaria, del tamaño que alcance el quiste, el efecto de la masa sobre dicho órgano y sobre las estructuras circundantes (McManus y col., 2003). Los órganos más afectados son en primer lugar el hígado, seguido del pulmón, aunque puede afectar a otros órganos como hueso, cerebro, corazón entre otros. Un 40-80% de los afectados presentan un único quiste, mientras que 20-40% presentan múltiples quistes en varios órganos (Ahmadnia y col., 2013).

Cuando el quiste se localiza en el hígado, la resistencia de los tejidos circundantes es mayor y en muchos casos el crecimiento es lento durante muchos años por lo que muchas personas permanecen asintomáticas largos periodos de tiempo. Cuando aparecen síntomas, los más frecuentes son: dolor en hipocondrio derecho, presencia de una masa palpable en el abdomen superior derecho, náuseas, vómitos o trastornos digestivos dispépticos inespecíficos. En el caso de que el quiste se localice en el pulmón puede aparecer dolor torácico, tos crónica, disnea, fiebre, broncoespasmo, hemoptisis o neumonías. Cuando la localización es ósea o muscular, los síntomas iniciales son inespecíficos y los pacientes suelen presentar dolor, masa tumoral, impotencia funcional del miembro o fractura patológica.

Cuando los quistes se rompen, de forma espontánea o secundaria a un traumatismo o cirugía, pueden provocar la siembra y formación de nuevos quistes (hidatidosis secundaria múltiple), o provocar reacciones anafilácticas (Eckert y Deplazes, 2004).

4. OBJETIVOS

Los objetivos planteados en el presente trabajo son:

- Conocer el tratamiento de la hidatidosis haciendo especial hincapié en el tratamiento farmacológico.
- Investigar si los fármacos existentes para el tratamiento de la enfermedad son eficaces y diferenciar cuáles de ellos son más efectivos en estudios *in vitro* e *in vivo*.

5. METODOLOGÍA

Se ha basado en la recogida de información de distintas fuentes bibliográficas a través de internet, libros, artículos y posterior análisis de la información.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Tratamiento

Actualmente existen tres líneas de tratamiento en la hidatidosis humana:

- CIRUGÍA
- PAIR (*Percutaneous aspiration, injection, re-aspiration*)
- QUIMIOTERAPIA

Cada una de estas modalidades tiene sus limitaciones dependiendo de cada caso. En función de la situación clínica del paciente y de las características del quiste o quistes se elige la modalidad más adecuada.

Cirugía: Durante mucho tiempo se consideró el mejor e incluso el único tratamiento de la hidatidosis. Es el tratamiento de elección siempre que sea posible, aunque no siempre puede aplicarse. Las técnicas quirúrgicas pueden ser conservadoras, con apertura, esterilización y evacuación del contenido del quiste o radicales con extracción de todo el quiste. Se debe evitar la ruptura del quiste y las consecuencias adversas de derramar el contenido (Figura 5 y 6). La cirugía no puede aplicarse en pacientes con múltiples quistes en diversos órganos o en lugares donde sea difícil acceder. Está contraindicada en embarazadas, pacientes con condiciones médicas especiales y a los que la cirugía podría suponer un riesgo.

Esta técnica se mantiene en los siguientes casos: quistes de gran tamaño, especialmente si comprimen órganos vecinos, quistes complicados cuando no es posible realizar técnicas percutáneas y quistes ubicados en determinados órganos.

Los riesgos quirúrgicos incluyen los asociados a cualquier cirugía de intervención (anestesia, infecciones, habilidad y experiencia del equipo médico), así como

ruptura del quiste seguida de shock anafiláctico o una hidatidosis secundaria con posible reaparición o recurrencia de nuevos quistes (Smego y Sabanego, 2005).

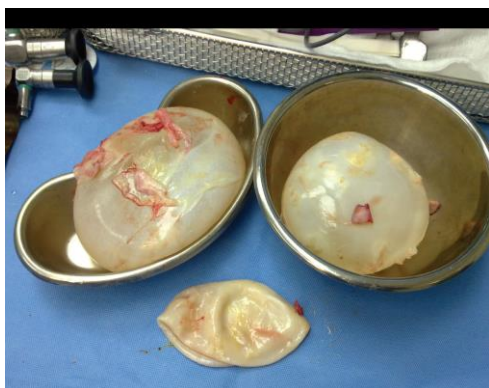


Figura 5. Postoperatorio, extracción de tres quistes hidatídicos de gran tamaño (Al-Ani y col. 2013)



Figura 6. Extracción de un quiste hidatídico por equipo quirúrgico (Al-Ani y col. 2013)

PAIR (Percutaneous aspiration, injection, re-aspiration): Desde mediados de la década de 1980, se han ido introduciendo técnicas de drenaje percutáneo guiados por ecografía, cuyo objetivo es destruir la capa germinal del quiste o evacuar su contenido. El PAIR consiste en: punción del quiste guiándose por ecografía, aspiración del contenido parasitario seguido de inyección de sustancias protoscolicidas como etanol al 95% o solución salina hipertónica y finalmente se realiza una reaspiración. Esta técnica está indicada en pacientes inoperables, que han rechazado la cirugía o en caso de recidivas tras tratamiento quirúrgico. En un principio esta técnica se consideraba de alto riesgo por shock anafiláctico y diseminación de la hidatidosis, pero no parece que exista realmente una incidencia importante de estas complicaciones (Armiñanzas y col., 2015; Moro y Schantz, 2009).

Quimioterapia: El tratamiento farmacológico consiste en el uso de derivados del benzimidazol, los benzimidazol carbamatos como el albendazol o mebendazol. Tanto albendazol como mebendazol han demostrado eficacia en el tratamiento de la hidatidosis. Los benzimidazoles pueden utilizarse como único tratamiento en los quistes pequeños (< 5 centímetros), así como en pacientes inoperables. Estos fármacos también se utilizan antes y después de la cirugía y de la técnica

PAIR para evitar la hidatidosis secundaria. No están indicados, en cambio, en el tratamiento de los quistes inactivos, a menos que presenten datos de complicación.

En la actualidad se elige la combinación de técnicas quirúrgicas con tratamiento farmacológico con el fin de evitar una hidatidosis secundaria con derrame de protoescólices en todo el organismo. Gracias a los benzimidazol carbamatos disminuye la tensión intraquística, se inactivan los protoescólices y se altera la integridad de las membranas quísticas. El tratamiento con albendazol, minimiza este riesgo, favoreciendo la manipulación durante el acto quirúrgico (El-On, 2003).

Los benzimidazoles presentan una estructura bicíclica compuesta por un anillo de benceno que se fusiona en las posiciones 4 y 5 de un anillo imidazólico formando el anillo benzoimidazólico. Los diferentes benzimidazoles difieren en los sustituyentes en las posiciones 2 y 5 del anillo benzoimidazol (Figura 7).

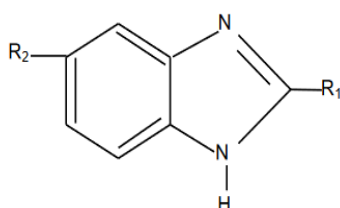


Figura 7. Estructura química básica de los benzimidazoles con los radicales de mayor interés (El-On, 2003)

6.2 Benzimidazol carbamatos

Desde su introducción en la década de los setenta, los derivados de benzimidazol han demostrado ser eficaces en los estados larvarios de *E. granulosus*. En primer lugar, in vitro, a continuación, en animales y más tarde en los seres humanos (Franchi y col., 1999). Hoy en día, el albendazol es el fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad hidatídica en humanos y el mebendazol se emplea como alternativa a éste. Mebendazol fue el primero en emplearse y después se introdujo el albendazol que presenta mayores ventajas que el mebendazol (Figura 7 y 8).

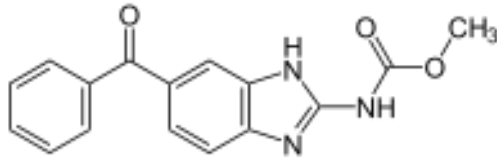


Figura 7. Estructura química del mebendazol.

[5-Benzoil-1H-benzimidazol-2-il]-carbamato de metilo
(Gokbulut y col. 2006)

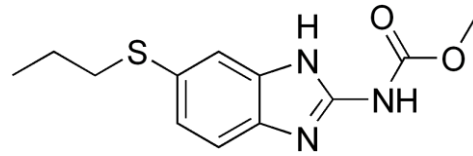


Figura 8. Estructura química del albendazol.

[5-(Propiltio)-1H-benzimidazol-2-il]-carbamato de metilo
(Gokbulut y col. 2006)

Albendazol difiere de mebendazol en varios aspectos: presenta mejor absorción, biodisponibilidad y distribución tisular que mebendazol y se metaboliza totalmente al metabolito activo, el albendazol sulfóxido, mientras que en el caso del mebendazol sus metabolitos son inactivos y tiene menor actividad antiparasitaria sistémica. Con mebendazol se necesitan dosis excesivamente altas para conseguir resultados satisfactorios. La mejor eficacia de albendazol se ha atribuido a la mejor penetración en los tejidos del quiste (Vanketasen 1998).

El albendazol sulfóxido se encuentra en el plasma y fluido del quiste, y su concentración en plasma en pacientes hidatídicos infectados es 10 a 40 veces mayor que la de mebendazol (Morris y col. 1982) lo que puede explicar la mejor respuesta clínica observado con albendazol.

6.3 Albendazol

6.3.1 Mecanismo de acción

El albendazol, presenta una afinidad muy elevada por la beta-tubulina del parásito, una proteína estructural de los microtúbulos del citoplasma. El albendazol se une a un sitio de unión específico de la tubulina, inhibiendo la polimerización y ensamblaje de los microtúbulos. La pérdida y alteración de los microtúbulos conlleva una deficiente absorción de glucosa por el parásito, consumiéndose sus depósitos, es decir, el albendazol inhibe directa y de forma selectiva la captación de glucosa por parte del parásito. Esto conlleva una bajada de las principales fuentes de energía: glucosa exógena y reservas de glucógeno, lo que finalmente conduce a una reducción en la formación de ATP que es

esencial para la supervivencia y reproducción. Debido a la disminución de la energía, se produce autólisis celular y muerte del parásito (Kern 2003; Stamatakos y col.,2009; Teggi y col., 1993).

6.3.2 Farmacocinética

ABSORCIÓN: El albendazol es escasamente absorbido a nivel gastrointestinal debido a su insolubilidad en agua (<5%) tras la administración oral. Tras la absorción sufre un importante metabolismo de primer paso hepático originando el metabolito activo, albendazol sulfóxido. El tiempo necesario para alcanzar la $C_{máx}$ es de 2-2,4h. Los alimentos grasos pueden aumentar la absorción del medicamento. Cuando el fármaco se administra con una comida rica en grasas (unos 40 gramos de grasa), la concentración plasmática de sulfóxido de albendazol es hasta 5 veces más alta que la observada cuando el fármaco se administra a pacientes en ayunas.

DISTRIBUCIÓN: El grado de unión a las proteínas plasmáticas es del 70%.

METABOLISMO: Se metaboliza rápidamente en el hígado con formación del metabolito activo, albendazol sulfóxido del que depende la actividad antihelmíntica del fármaco, posteriormente el albendazol sulfóxido se metaboliza a albendazol sulfona (metabolito inactivo) y otros derivados oxidados (Figura 10). Después de una dosis oral de 400 mg, albendazol no se puede detectar en el plasma, debido a que el fármaco se metaboliza rápidamente en el hígado a sulfóxido de albendazol.

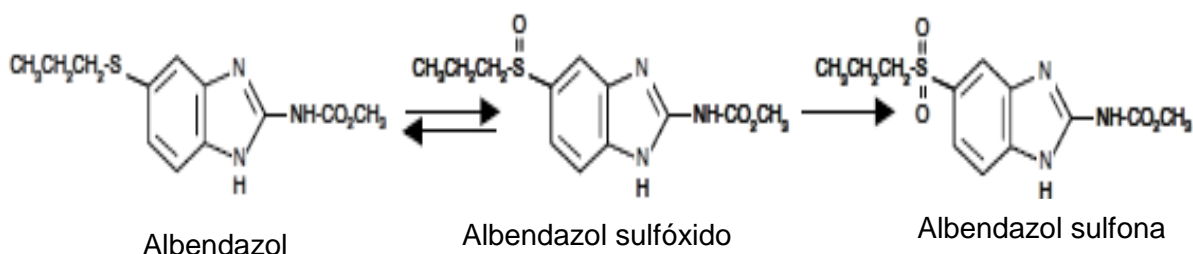


Figura 10. Metabolismo del albendazol (Gokbulut 2006).

Albendazol sulfóxido (metabolito activo). Albendazol sulfona (metabolito inactivo).

ELIMINACIÓN: Los metabolitos de albendazol se excretan principalmente por orina, en pequeña proporción por las heces. La semivida plasmática es de 8-12 horas.

6.3.3 Interacción con otros medicamentos

Se ha observado que cimetidina, praziquantel y dexametasona aumentan los niveles plasmáticos del metabolito activo del albendazol (albendazol sulfóxido). La coterapia con cimetidina bloquea el metabolismo de albendazol sulfóxido al metabolito inactivo albendazol sulfona. La cimetidina inhibe el citocromo P-450 incrementando los niveles de albendazol sulfóxido. Si se toman estos fármacos conjuntamente se aconseja vigilancia clínica (Vankestan 1998).

6.3.4 Posología

La dosis recomendada de albendazol es de 10-15mg/kg/día en 2 tomas. Una toma cada 12 horas junto a una comida rica en grasas. La dosis estándar para un adulto medio es de 800 mg al día (Horton, 2002).

En general, el tratamiento es administrado durante 3 o 4 ciclos de 4 semanas de duración separados por intervalos de 14 días o bien puede administrarse de forma continua. El período de descanso de 14 días puede reducir también la incidencia de anomalías de la función hepática por lo que permite al hígado recuperarse.

Cuando el tratamiento dura menos de 3 meses (1 o 2 ciclos) un 59% de los pacientes ha respondido comparado con un 74% a 83% tras 3-5 meses o más de 6 meses respectivamente. Tres ciclos son los más recomendados, más de 6 meses de tratamiento es raramente necesario (Horton 1997; Teggi y col., 1993). La dosis de mebendazol es superior ya que su absorción es inferior, 40-50 mg/kg/día, en tres tomas diarias durante 3 a 6 meses. Se debe administrar junto a una comida rica en grasas o con cimetidina.

6.3.5 Efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, albendazol puede tener efectos adversos (Figura 11), aunque no todas las personas los sufran. La terapia con albendazol es bien tolerada por la mayoría de los pacientes.

Reacción adversa	%
Elevación de las transaminasas	14,7
Dolor abdominal	5,7
Alopecia	2,8
Vértigo	1,3
Náuseas	1,3
Leucopenia	1,2
Distensión abdominal	0,6
Urticaria	0,5
Trombopenia	0,3
Alergia	0,3
Depresión medula ósea	0,1

Figura 11. Reacciones adversas de 780 pacientes con hidatidosis tratados con albendazol. Adaptado de World Health Organization (WHO).

El efecto adverso más importante son los cambios en los niveles de enzimas hepáticas. El albendazol se metaboliza en el hígado, por este motivo se puede producir toxicidad hepática.

Se produce elevación de las transaminasas hepáticas en aproximadamente 10-20% de los pacientes en algún momento durante el tratamiento (Shmatako y col., 2009), pero estos aumentos suelen ser de carácter leve a moderado, autolimitados y de carácter reversible al cesar el tratamiento (Saimot 2001).

En un estudio realizado por Morris y col. se observó la elevación de estas enzimas en 5 de 32 pacientes tratados con albendazol.

Se debe tener cuidado en pacientes con función hepática anormal preexistente (Horton, 1997). Si las enzimas aumentan significativamente (más de dos veces el límite superior de la normalidad), debe interrumpirse el tratamiento. El tratamiento se puede volver a comenzar cuando las enzimas hepáticas hayan

vuelto a la normalidad, pero los pacientes deben ser monitorizados con precaución ante recidivas.

Otro efecto adverso de carácter menos severo, pero relativamente frecuente es la alopecia que se produce durante tratamientos prolongados, pero se resuelve después de interrumpirse el tratamiento. Es común la intolerancia gastrointestinal, pueden aparecer náuseas, vómitos, dolor abdominal (De Rosa, y col., 1996). También se han observado una variedad de reacciones de la piel, pero son generalmente transitorios y de resolución sin necesidad de tratamiento (Horton, 1997). Pancitopenia, neutropenia y agranulocitosis son excepcionales, a pesar que 2 muertes por agranulocitosis se atribuyen a albendazol (Horton, 2003). Durante el tratamiento se debe controlar el hemograma y las enzimas hepáticas de forma periódica.

6.3.6 Toxicidad

La quimioterapia está contraindicada en quistes inactivos o calcificados y también en embarazo, lactancia, enfermedad hepática y depresión de la médula ósea (Moro y Schantz, 2009).

El albendazol tiene efectos teratógenos en animales (Shmatako y col., 2009), aunque no confirmados en seres humanos, por lo tanto, se debe evitar en el embarazo y durante la lactancia (Venkatesan 1998). Se han observado efectos teratógenos y embriotóxicos en la rata y el conejo (El-On, 2003). Se recomienda no quedar embarazada mientras se esté tomando el medicamento ni en el mes siguiente una vez finalizado el tratamiento. El albendazol está clasificado en la categoría de riesgo C de la FDA respecto a riesgos de uso en el embarazo.

Se desconoce si el albendazol y/o sus metabolitos pasan a la leche materna, aunque se deduce de la experimentación animal que probablemente se excreta por la leche, por lo que su uso en mujeres que amamantan está contraindicado. En los estudios de toxicidad a largo plazo realizados en ratas y ratones, a dosis diarias de hasta 30 veces las dosis humanas recomendadas, no se observó ninguna formación tumoral relacionada con el tratamiento.

En caso de sobredosificación, el vómito provocado o el lavado gástrico son de utilidad sólo si se aplican a las pocas horas de la ingestión. En caso contrario el tratamiento debe de ser sintomático. No existe ningún antídoto específico.

6.3.7 Búsqueda de nuevas formulaciones

Se intentan buscar formulaciones con mayor absorción y mayores niveles de albendazol sulfóxido en plasma como el uso de liposomas, ciclodextrinas y mezclas de lípidos. Un estudio en China sugiere que emulsiones de lípidos podrían ser más efectivas (Chai y col., 2001).

6.3.8 Estudios in vitro

Casado y col. (1996), publicaron los resultados de un estudio in vitro para medir la eficacia de la combinación de albendazol y albendazol sulfóxido contra el estado metacestodo del parásito *in vitro*.

Se observó la eficacia de la combinación según la turgencia del quiste en el microscopio y en el microscopio electrónico post-tratamiento.

Se observa pérdida de turgencia, que indica la pérdida de viabilidad del quiste.

6.3.9 Estudios en animales

Perez-Serrano y col., (1997) demuestran la efectividad de albendazol, albendazol sulfóxido y albendazol más albendazol sulfóxido en ratones infectados con protoescolices de *E. granulosus*.

Se observa que el número de quistes en los grupos tratados fueron menores que en el grupo control. En estos grupos se redujo la masa y peso medio del quiste significativamente. Con albendazol más albendazol sulfóxido la caída fue mayor que solo con albendazol, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas, ambos tienen efectividad similar. También se observaron daños en el tejido del quiste.

6.3.10 Estudios en humanos

Gil-Grande y col., (1993), estudiaron el efecto del albendazol en quistes hepáticos y aleatorizaron 55 pacientes en 3 grupos:

- 18 pacientes no recibieron albendazol (grupo control).
- 18 pacientes recibieron 10 mg/kg/día de albendazol durante un mes.
- 19 pacientes recibieron 10 mg/kg/día de albendazol durante 3 meses.

Todos ellos recibieron cirugía después del tratamiento experimental.

La conclusión del estudio fue que el tratamiento con albendazol es una alternativa adecuada a la cirugía en la enfermedad hidatídica no complicada en hígado. Los resultados del estudio demuestran que la no viabilidad de los quistes aumenta con la duración del tratamiento.

La viabilidad del quiste tras 3 meses de tratamiento fue menor en comparación con la viabilidad tras un mes de tratamiento. El tratamiento de un mes tenía 72% de quistes no viables, y en el grupo tratado durante tres meses el 94% eran no viables. Un tratamiento de 3 meses resultó ser más efectivo. Basándose en los resultados, el enfoque del tratamiento no debería ser inferior a los 3 meses de duración.

Nahmias y col., (1994), trataron 59 pacientes con albendazol 800mg/día en cuatro ciclos de 28 días separados por periodos de descanso de 14 días y observaron una cura de un 41% de los pacientes durante un periodo de seguimiento de 3-7 años.

Keshmiri y col., (2001), evaluaron el efecto de albendazol en hidatidosis en pulmón y en hígado en un ensayo con placebo. El tratamiento se administró de manera intermitente durante 6 meses.

En el estudio participaron 29 pacientes. Se demostró una tasa de curación en un 10% de los pacientes. Una reducción del tamaño en un 60% y una mejora en la apariencia morfológica en un 62% (Figura 12 y 13).

Los quistes pulmonares y abdominales parecían responder mejor al tratamiento que los quistes en hígado. Y los más heterogéneos respondían peor.

Tras los 6 meses de tratamiento cambios degenerativos fueron observados en un 10% de los quistes de los pacientes que recibieron placebo.

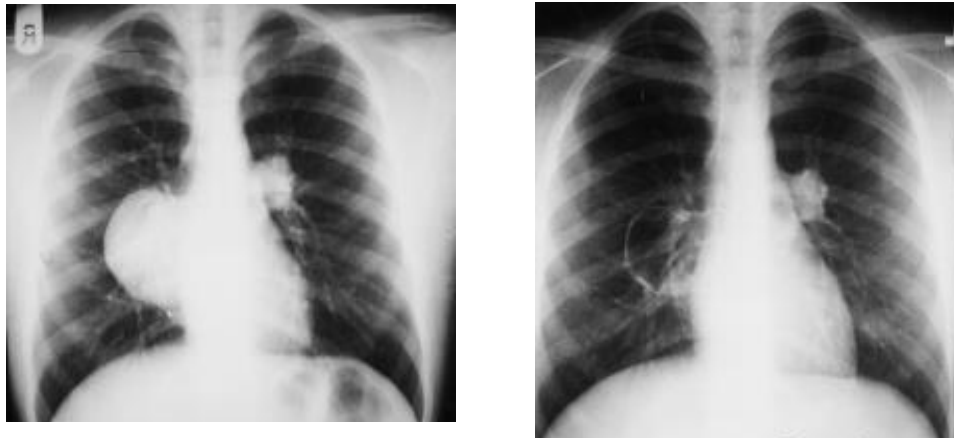


Figura 12. Radiografía de tórax donde se observa un quiste pulmonar, antes del tratamiento (izquierda) y después del tratamiento con albendazol (derecha), (Keshmiri y col. 1999).

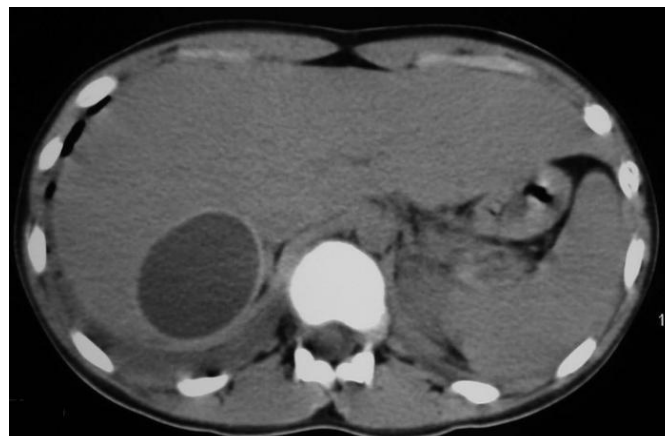


Figura 13. Quisté hidatídico hepático (Keshmiri y col. 1999).

Akhan y col., (2014) realizaron un estudio para determinar la seguridad y eficacia del albendazol como coadyuvante en PAIR. Un total de 39 pacientes con quiste hidatídico en hígado fueron aleatorizados en 3 grupos. Un grupo fue tratado sin albendazol, el segundo grupo fue tratado con albendazol una semana antes y un mes después y el tercer grupo tomó el albendazol una semana antes y tres meses después de realizar el PAIR. Las tasas de recurrencia se encontraron en el grupo control. Entre el segundo y tercer grupo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero en el tercero aparecieron mayor número de efectos adversos. Se demostró que el uso de albendazol disminuye la tasa de recurrencia. Por lo tanto, se concluye que el tratamiento con albendazol una

semana antes y un mes después del tratamiento es suficiente para reducir o prevenir las recurrencias.

6.4 Mebendazol

Es un antihelmíntico de amplio espectro con efectos sobre: *Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Trichuris trichura* y también sobre *Echinococcus granulosus*.

Fue el primer benzimidazol carbamato que se empleó en el tratamiento de la hidatidosis, pero con la aparición posterior del albendazol fue desplazado como fármaco de segunda línea. Numerosos ensayos demuestran mejores resultados si el fármaco empleado es albendazol. El mecanismo de acción se basa en la degeneración de los microtúbulos citoplasmáticos inhibiendo la captación de glucosa. Se produce un agotamiento de las reservas de glucógeno del parásito y en consecuencia se reduce la formación de ATP necesario para la vida y reproducción del parásito. Se absorbe de manera muy limitada en el tracto gastrointestinal a pesar de que su absorción aumenta si se administra junto comida rica en grasa.

Liu y col., (2015), publican un estudio donde comprueban la eficacia *in vitro* e *in vivo* del mebendazol. El efecto de mebendazol en protoescólices y células germinales fue demostrado *in vitro*. Y una reducción del peso del quiste también fue encontrada después del uso oral de mebendazol en ratones infectados.

6.5. Comparación mebendazol y albendazol

Entre los factores que pueden influir en los resultados terapéuticos del tratamiento con albendazol o mebendazol se encuentran (Teggi y col., 1993):

- Fármaco empleado: Con albendazol se consiguen mejores resultados que con mebendazol.
- Edad de los quistes: Los quistes jóvenes tienen mayor susceptibilidad a la acción de los benzimidazol carbamatos.

- Edad del paciente: La terapia farmacológica parece ser más efectiva en personas más jóvenes.
- Localización del quiste: El mebendazol pareció ser más efectivo en quistes de pulmón y abdominales que los quistes en hígado. No hubo diferencias en la sensibilidad en función de la localización del quiste para la terapia del albendazol.
- Características morfológicas: Pequeños quistes con pared delgada, sin infección o comunicación y los quistes secundarios son sobre todo sensibles a la quimioterapia; la quimioterapia sin embargo puede ser menos efectiva en quistes dentro de un quiste madre.

Franchi y col., (1999), hicieron un estudio observacional unicéntrico en Roma.

448 pacientes con 929 quistes hidatídicos recibieron durante 3 a 6 meses mebendazol o albendazol de forma continua y se sometieron a un seguimiento prolongado durante 1 a 14 años para evaluar los resultados a largo plazo, (periodo mínimo de seguimiento 1 año).

Al final de la terapia, el 74,1% de los quistes hidatídicos mostraron cambios degenerativos. Estos cambios fueron más frecuentes en los tratados con albendazol que con mebendazol (82,2% frente 56,1%, respectivamente).

Los cambios degenerativos continuaron en un 22% de los quistes tratados. Un 25% de los quistes tratados recayeron, y los quistes de hígado fueron los que más recayeron durante el periodo de seguimiento.

Recaídas han sido observadas en otros estudios tras la suspensión del tratamiento. En los datos de seguimiento de 5 años por Morris y Gold (1982) 22,7% de los pacientes tratados con benzimidazol carbamatos recayó.

Davis y col., (1989) en un estudio multicéntrico con 112 pacientes infectados se observó que albendazol era más eficaz que mebendazol. Una reducción en el tamaño del quiste se observó en el 39% de los pacientes tratados con albendazol, frente un 14% de los tratados con mebendazol.

En otros estudios realizados por Todorov y col., (1992) se llega a la misma conclusión, el albendazol consigue los mejores resultados.

6.6 Otros fármacos: Praziquantel

Otro agente antiparasitario que podría ayudar en el tratamiento de la hidatidosis humana es el praziquantel (Figura 14). El praziquantel, puede ser usado para potenciar el efecto de los benzimidazoles cuando se administran de forma conjunta. En estudios realizados se observa que la terapia de combinación con albendazol y praziquantel es eficaz en el tratamiento del quiste hidatídico. Además, los niveles plasmáticos del metabolito albendazol sulfóxido se incrementan 4,5 veces si es dado al mismo tiempo que el praziquantel.

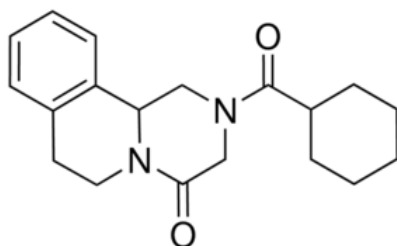


Figura 14. Estructura química del praziquantel (Jashmidi y col. 2008).

El praziquantel tiene un mecanismo de acción diferente, incrementa la permeabilidad celular de la membrana, provocando pérdida de calcio intracelular, contracción y parálisis. Provoca la fagocitosis del parásito y su muerte. El praziquantel presenta una buena absorción a través del tracto gastrointestinal, es bien tolerado y menos tóxico. (Jashmidi y col., 2008).

7. CONCLUSIONES

La hidatidosis continúa siendo una enfermedad endémica en muchos países del mundo aunque la incidencia de la enfermedad ha disminuido de forma considerable, continua siendo un grave problema de salud pública.

Existen tres posibles tratamientos: la cirugía, las técnicas de drenaje percutáneo (PAIR) y la quimioterapia.

La cirugía es el tratamiento de elección siempre que sea posible. Se emplea en quistes de gran tamaño, sobre todo cuando comprimen órganos vecinos, quistes en determinados órganos y quistes con riesgo de ruptura espontánea o secundaria. Uno de los graves problemas que conlleva la cirugía es el riesgo de ruptura del quiste acompañado de la diseminación de protoescolices en todo el organismo. Las consecuencias de la diseminación es una hidatidosis secundaria, con desarrollo de múltiples quistes en diferentes órganos. Es muy grave y puede llegar a ser mortal.

Existe otra técnica conocida como PAIR, que se basa en el drenaje percutáneo. Su objetivo es destruir la capa germinal del quiste o evacuar su contenido. Al igual que la cirugía existe el riesgo de una hidatidosis secundaria.

Ambas técnicas conllevan serios peligros, pero en la década de los setenta se introdujeron un grupo de fármacos conocidos como benzimidazol carbamatos que dieron mucha esperanza en el tratamiento de esta enfermedad.

La quimioterapia se emplea en pacientes inoperables, quistes pequeños y antes y después de la cirugía y PAIR. En la actualidad se elige la combinación de técnicas quirúrgicas con tratamiento farmacológico con el fin de evitar una hidatidosis secundaria con derrame de protoescolices en todo el organismo. Estos fármacos disminuyen la tensión intraquística, inactivan los protoescolices y alteran la integridad de las membranas quísticas. Todo esto conlleva a disminuir los riesgos de estas intervenciones, se consiguen mejores resultados y se evitan las recurrencias de la enfermedad.

Dentro de este grupo se encuentran el albendazol y el mebendazol. El albendazol es el que ha demostrado ser más efectivo y es el fármaco de elección.

Es importante destacar también que en los últimos años se ha observado que el uso de praziquantel potencia el efecto de los benzimidazol carbamatos si se administran de forma conjunta. Se ha visto que las concentraciones plasmáticas de albendazol sulfóxido aumentan de forma considerable si son administrados al mismo tiempo. La combinación daría mejores resultados y esto resulta esperanzador.

9.BIBLIOGRAFÍA

AHMADNIA S.; MOAZENI M.; MOHAMMADI-SAMANI S.; ORYAN A. (2013): In vivo evaluation of the efficacy of albendazole sulfoxide and albendazole sulfoxide loaded solid lipid nanoparticles against hydatid cyst. Experimental Parasitology. 135:314-319

AKHAN O.; YILDIZ A.E.; AKINCI D.; YILDIZ B.D.; CIFTCI T. (2014). Is the adjuvant albendazole treatment really needed with PAIR in the management of liver hydatid cysts? A prospective, randomized trial with short-term follow-up results. Cardiovascular and Interventional Radiology. 37(6):1568-1574

ARMIÑANZAS C.; GUTIÉRREZ-CUADRA M.; FARIÑAS M.C. (2015). Hidatidosis: aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos. Revista Española Quimioterapia. 28(3):116-124

CASADO N.; PEREZ-SERRANO J.; DENEGRI G.; RODRIGUEZ-CAABEIRO (1996). Development of chemotherapeutic model for the in vitro screening of drugs against *Echinococcus granulosus* cysts: the effects of an albendazole-albendazole sulphoxide combination. International Journal of Parasitology. 26(1): 59-65

CRAIG P.S.; McMANUS D.P.; LIGHTOWLERS M.W.; CHABALGOITY J.A.; GARCIA H.; GAVIDIA C.M; GILMAN R.H.; GONZALEZ A.E.; LORCA M.; NAQUIRA C.; NIETO A.; SCHANTZ P.M (2007). Prevention and control of cystic echinococcosis. The Lancet Infectious diseases. 7(6):385-394

CHAI J.; MENGHEBAT J.W.; SUN D.; LIANG B.; SHI J.; FU C.; LI X.; MAO Y.; WANG X.; DOLIKUN G.; WANG Y.; GAO F.; XIAO S. (2001). Efficacy of albendazole emulsion in treatment of 212 patients with cystic echinococcosis. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing za zhi. 19(3):129-134

DAVIS A.; DIXON H.; PAWLOWSKI Z. (1989). Multicentre clinical trials of benzimidazole carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). Bulletin World Health Organization. 67(5): 503–508

DE ROSA F.; LASTILLA M.G.; FRANCHI C.; TEGGI A. (1996). Advances of medical treatment of human hidatidosis. Recenti Progressi in Medicina. 87:346-352

ECKERT J.; DEPLAZES P. (2004). Biological, epidemiological and clinical aspects of echinococcosis a zoonosis of increasing concern. CMR. 17(1):107-135

EL-ON J. (2003). Benzimidazole treatment of cyst echinococcosis. Acta Tropica. 85:243-252

FRANCHI C.; DI VICO B.; TEGGI A. (1999). Long-Term Evaluation of Patients with Hydatidosis Treated with Benzimidazole Carbamates. Clinical Infectious Diseases. 29: 304-309

GIL-GRANDE L.A.; PRIETO, J.G.; BRASA G.; RODRÍGUEZ-CAABEIRO F.; SÁNCHEZ-RUANO J.J.; AGUILAR L.; GARCÍA-HOZ F.; CASADO N.; BÁRCENA R.; ÁLVAREZ A.I. (1993). Randomised controlled trial of efficacy of albendazole in intra-abdominal hydatid disease. The Lancet. 342:1269-1272

GOKBULUT C.; AKAR F.; McKELLAR Q.A. (2006). Plasma disposition and faecal excretion of oxfendazole, fenbendazole and albendazole following. The Veterinary Journal. 172:166-172

HORTON J. (1997) Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis. 12 years of experience. Acta Tropica. 64:79-93

HORTON, J. (2003). Albendazole for the treatment of echinococcosis. Fundamental & Clinical Pharmacology. 17:205-212

JASHMIDI M.; MOHRAZ M.; ZANGENEH M.; JASHMIDI A. (2008). The effect of combination therapy with albendazole and praziquantel on hydatid cyst treatment. Parasitology Research. 103(1):195-199

KERN P. (2003). Echinococcus granulosus infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. Langenbecks Arch Surg. 388:413-420

KESHMIRI M; BAHARVAHDAT H.; FATTAHI S.H.; DAVACHI B.; DABIRI R.H.; BARADARAN H.; RAJABZADEH F. (1999). Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. Transactions of the Royal Society Tropical Medicine and Hygiene. 95(2): 190-194

LIU C.; ZHANG H.; YIN J.; HU W. (2015). In vivo and in vitro efficacies of mebendazole, mefloquine and nitazoxanide against cyst echinococcosis. Parasitology Research. 114(6): 2213-2222

McMANUS, D.P; ZHANG W.; LI J.; BARTLEY P.B. (2003). Echinococcosis. The Lancet. 362:1295-1304

MORO P.; SCHANTZ P.M (2009): Echinococcosis: a review. International Journal of Infectious Diseases. 13:125-133

MORRIS D.L.;GOULD S.(1982). Serum and cyst concentrations of mebendazole and flubendazole in hydatid disease. British Medical Journal. 285:175

NAHMIAS J.; GOLDSMITH R.S.; SOIBELMAN M. (1994). Three to seven year follow up after albendazole treatment of 68 patients with cyst echinococcosis (hydatid disease). Ann Trop Med Parasitology. 88: 295

PEREZ-SERRANO J.;DENEGRÍ G.; RODRÍGUEZ-CAABEIRO F.; CASADO N.; et al. (1997). In vivo effect of oral albendazole and albendazole sulphoxide on

development of secondary echinococcosis in mice. International Journal for Parasitology. 27(11):1341-1345

SAIMOT A.G. (2001). Medical treatment of liver hydatidosis. World Journal of Surgery. 25(1):15-20

SMEGO R.A.; SEBANEGO P. (2005). Treatment options for hepatic cyst echinococcosis. International Journal of Infectious Diseases. 9:69-76

STAMATAKOS M.; SARGEDI C.; STEFANAKI C.; SAFIOLEAS C.; MATTHAIPOULOU I.; SAFIOLEAS M. (2009). Antihelmintic treatment: An adjuvant therapeutic strategy against *Echinococcus granulosus*. Parasitology International. 58:115-120

TEGGI A.; LASTILLA M.G.; DE ROSA F. (1993). Therapy of human hydatid diseases with mebendazole and albendazole. Antimicrobial Agents and chemotherapy.37:1679-1684

TODOROV T.; VUTOVA K.; MECHKOV G.; GEORGIEV P.; PETKOV D.; TONCHEV Z.; NEDELKOV G. (1992). Chemotherapy of human cystic echinococcosis: comparative efficacy of mebendazol and albendazole. Annals of Tropical Medicine and Parasitology. 86:59-66

VENKATESAN P. (1998). Albendazole. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 41:145-147