

Tratamiento médico de la enfermedad hidatídica

Pedro Pablo Pinto G.

RESUMEN

Se presenta una puesta al día sobre el tratamiento médico de la enfermedad hidatídica, poniendo especial énfasis en sus indicaciones del pre, postoperatorio y en el manejo de la enfermedad hidatídica propiamente tal. Además se analiza el mecanismo de acción, farmacocinética, pautas de administración y efectos adversos tanto de los benzoimidazoles como de las isoquinoleinas, puesto que ambos quimioterápicos son de uso común en esta patología. (**Palabras claves/Key words:** Enfermedad hidatídica/ Hydatid disease; Tratamiento médico/ Medical treatment).

INTRODUCCIÓN

Sin desconocer que la cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en la enfermedad hidatídica, hay situaciones que son importantes de tener presente:

- Aún en los mejores centros, la mortalidad quirúrgica fluctúa entre el 0.9 y 3.6%¹.
- El pronóstico empeora en la segunda operación, ya que la mortalidad aumenta a un 6% y a un 20% en la tercera².
- La morbilidad postoperatoria alcanza a cifras de hasta 57,1%³.
- La recidiva de la enfermedad (debido a su ruptura espontánea o traumática, filtración durante el acto operatorio o debido a su incompleta extirpación), fluctúa entre un 10 y 30% dependiendo del período de seguimiento^{4,5}.
- La negativa de los pacientes a someterse a cirugía.

Todo lo anterior ha motivado la búsqueda de alternativas médicas, que combinadas o no con la cirugía, disminuyan de algún modo estas negativas estadísticas.

El tratamiento médico se inicia en 1977 con la publicación de los cuatro primeros casos tratados exitosamente con Mebendazol; desde ese entonces hasta ahora hay más de 1500 casos documentados y controlados⁶.

A continuación, nos referimos al mecanismo de acción, farmacocinética y pautas de administración, tanto de los benzoimidazoles como de las isoquinoleinas.

MECANISMO DE ACCION

Los benzoimidazoles centran su acción a nivel de la membrana germinativa del parásito, provocando alteraciones funcionales y morfológicas, que se traducen en modificación de la presión osmótica, reducción del tamaño y finalmente la muerte del quiste.

El mecanismo íntimo de actuación es mediante la inhibición de la tubulina, obstaculizando con ello la absorción de la glucosa, lo que provoca una depleción del glicógeno y secundariamente alteraciones degenerativas del retículo endoplásmico y mitocondrias de la capa germinativa del quiste^{7,8}.

Las isoquinoleinas producen una rápida contracción del parásito debido a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular al calcio. Esto provoca una contractura y parálisis de la musculatura parasitaria, lo que favorece su expulsión del tejido parasitario⁹.

FARMACOCINÉTICA

A. Benzoimidazoles

El Mebendazol es insoluble en agua, éter, alcohol y cloroformo, lo que determina un bajo

nivel de absorción intestinal, 20%, lo cual obliga a emplear altas dosis para conseguir niveles plasmáticos óptimos¹⁰.

La absorción del Albendazol es mayor, pues aunque es insoluble en agua sí lo es en solventes orgánicos. Se ha visto que el principio activo es uno de sus metabolitos, el Albendazol Sulfóxido, cuya concentración plasmática es 10 veces superior a la del Mebendazol¹⁰.

Los niveles plasmáticos de los benzoimidazoles oscilan entre un 5-10% de la dosis ingerida. Sin embargo, las concentraciones intraquísticas corresponden al 10% del nivel plasmático en el caso del Mebendazol y al 20% en el caso del Albendazol¹¹.

B. Isoquinoleinas

El Praziquantel es rápidamente absorbido después de su administración oral y es metabolizado y eliminado por los riñones.

En el plasma alcanza altas concentraciones del orden de 1,3 – 1,8 mg/lit, con dosis de 50 mg/kg, ya sea dándose diariamente, semanalmente, quincenalmente o mensualmente¹².

Presenta un efecto 10 veces mayor que el Albendazol, tanto es así, que concentraciones tan bajas de Praziquantel como 20 mg/lit son equivalentes a 250 mg/lit de Albendazol¹³. Lamentablemente estudios in vivo sobre su uso en la echinococosis secundaria no han sido concluyentes. Lo que sí se ha visto, es que en combinación con Albendazol potencia el efecto de este último en caso de filtración de contenido quístico¹⁴.

La mayor parte de estos fármacos se eliminan entre 10 y 24 horas por el tubo digestivo sin sufrir alteraciones. El pequeño porcentaje absorbido es rápidamente metabolizado y excretado por la orina en un plazo de 24-48 horas, en forma de fármacos inalterados o bien como derivados descarboxilados⁷.

PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

La forma de administración es vía oral

- **Mebendazol:** 50-70 mg/kg/día, repartido en tres dosis durante el día¹⁴.
- **Albendazol:** 10-15 mg/kg/día, repartido en dos dosis a lo largo del día, acompañado de 14 días de descanso entre cada ciclo¹⁵. Sin embargo, últimamente se han realizado tratamientos continuos con mejores resultados y sin incrementar los efectos adversos¹⁶.

- **Praziquantel:** 25-50 mg/kg ya sea una vez al día, o una vez a la semana o cada 15 días⁹.

La absorción de los benzoimidazoles y la isoquinoleinas se ve aumentada con el uso de Cimetidina¹⁷ y con la administración de comidas ricas en grasa¹⁸.

EFFECTOS ADVERSOS

a. Benzoimidazoles

- *Cambio en los niveles enzimáticos hepáticos.* Aproximadamente 10-20% de los pacientes desarrollan aumento de las transaminasas en algún momento durante el tratamiento. Esta alza es suave, moderada, autolimitada y reversible con la suspensión del tratamiento. El incremento de las transaminasas se correlaciona con la efectividad de la terapia y con la temprana ocurrencia de modificaciones degenerativas del quiste¹⁶. La causa de esta elevación estaría dada por la inflamación de la periquística, secundaria a la reacción inmune del huésped, lo que se traduciría en liberación de material tóxico por parte del hígado. Es indudable que tampoco se puede descartar una hepatotoxicidad directa del medicamento. En la serie europea sólo un 3.8% de los pacientes debió suspender el tratamiento por anomalías enzimáticas⁶.
- *Aplasia medular de causa desconocida.* Probablemente está relacionada a los benzoimidazoles. Excepcionalmente se manifiesta con una severa pancitopenia, agranulocitosis o neutropenia. Se han descrito 2 muertos por esta causa con el uso del Albendazol⁶.
- *Alopecia.* Es más frecuente, 2.8%, pero menos grave y se recupera al suspender el tratamiento⁶.

b. Isoquinoleinas

El Praziquantel es generalmente bien tolerado, los efectos adversos son usualmente suaves y transitorios. Nauseas, vómitos, dolor abdominal y vértigo han sido asociados a esta droga⁹.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO MEDICO

Tratamiento preoperatorio cuyos objetivos son:

- Reducir la presión intraquística y facilitar su remoción.

- Disminuir el número de protoescoleix vivos.
- Disminuir el riesgo de siembra en caso de filtración.

La duración de la terapia no se ha definido claramente, pero se sugiere que en quistes pequeños, menores de 5 cm, de pared delgada, univesiculares, el tratamiento sea de 6 semanas¹. En quistes grandes, mayores de 5 cm, de pared gruesa, multivesiculares, la terapia debe prolongarse a 8 semanas¹.

Tratamiento postoperatorio está orientado a:

- Evitar o disminuir el crecimiento del quiste en caso de filtración.
- Destruir quistes pequeños que hayan pasado inadvertidos durante el acto quirúrgico.
- Combatir la vesiculación exógena cuando no se ha realizado cirugía radical.

Se sugiere un tratamiento no menor de 8 semanas⁷ e idealmente asociado a Praziquantel a dosis de 40 mg/kg una vez a la semana⁹.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HIDATÍDICA

Es en este rubro donde se concentra la gran masa de publicaciones. La gran mayoría adolece de escasa representatividad y poca uniformidad en la dosis y duración de la terapia. Es por ello que trabajos realizados por la OMS¹⁹, Horton⁶, Teggi⁸ y Todorov¹⁵ entre otros, tratan de fijar normas en el manejo médico de la enfermedad hidatídica.

El mayor problema mencionado por muchos autores, es la falta de medios confiables para definir y medir la respuesta terapéutica. Es por ello, que con el desarrollo de los métodos no invasivos como la radiología, sonografía y tomografía computada, se ha logrado obtener las

bases morfológicas que determinan el éxito o el fracaso de esta terapia medicamentosa. Los elementos a considerar son los siguientes⁷:

- Alteración en la morfología del quiste.
- Alteración en la estructura intraquística.
- Cambio en la pared del quiste.
- Disminución del tamaño y deformación del quiste.
- Desaparición del quiste.

Los resultados se evalúan de acuerdo a la respuesta clínica y quística del quimioterápico, de acuerdo a pautas entregadas por la OMS²⁰.

Respuesta a nivel del quiste:

- *Cura.* Cuando se produce completa desaparición del quiste.
- *Mejoría.* Cuando hay una reducción del volumen quístico mayor o igual al 25%.
- *Sin cambios.* Cuando la variación de tamaño es menor del 25% y no hay variación en su morfología.
- *Malo.* Cuando hay un incremento en el tamaño o aparición de nuevos quistes.

Respuesta clínica:

- *Cura.* Aquellos pacientes que tienen más del 50% de sus quistes curados o bien que el 75% de ellos muestran alguna mejoría.
- *Mejoría.* Aquellos que presentan más del 25% de los quistes curados o la mejoría del 50 - 75% de ellos.
- *Sin cambios.* Aquellos que no presenten ninguna de las características anteriores.

En 1997 Horton⁶ revisó la experiencia mundial tras 12 años de uso del Albendazol en la enfermedad hidatídica (1983 - 1995). De los 3.532 pacientes tratados sólo el 38% fue evaluable, 1.369 pacientes (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Respuesta clínica al Albendazol⁶

Fuente datos	Nº pacientes	Curados	Mejorados	Sin cambio	Malo
Datos europeos	253	72 (28.5%)	129 (51.0%)	46 (18.1%)	6 (2.4%)
Publicaciones	1.116	372 (33.3%)	469 (42.0%)	275 (24.6%)	
Total	1.369	444 (32.4%)	598 (43.7%)	327 (23.9%)	

Tabla 2. Respuesta quística al Albendazol⁶

Fuente datos	Quistes evaluables	Cura	Mejoría	Sin cambio	Malo
Datos europeos	435	160 (35.2%)	187 (41.1%)	102 (22.4%)	6 (1.3%)
Publicaciones	2912	663 (22.8%)	1.418 (48.7%)	83 (28.5%)	
Total	3347	823 (24.6%)	1.605 (48 %)		

- Se concluye por lo tanto que:
- 30% de los pacientes presentan desaparición de los quistes (*Cura*).
 - 40–50% hay significativa reducción o degeneración quística (*Mejoría*).
 - 20–30% no hay cambios morfológicos (*Fracaso*).

CONSIDERACIONES GENERALES RESPECTO AL TRATAMIENTO

- a. La quimioterapia es más efectiva en²¹:
 - Pacientes menores de 30 años, pues los quistes presentan paredes más delgadas.
 - Quistes menores de 5 cm.
 - Quistes múltiples (sobre 10 quistes).
 - Quistes ubicados en hígado, pulmón y peritoneo⁶.
- b. La quimioterapia es menos efectiva en²⁰:
 - Quistes viejos en pacientes mayores de 30 años.
 - Quistes multivesiculares mayores de 10 cm.
 - Quistes óseos¹⁹.

DURACIÓN DE LA TERAPIA

En general las grandes series realizan 3 ciclos de 28–30 días, seguido de 14 días de descanso. Se ha visto que con menos de 3 ciclos responde sólo el 59%, comparado con el 74% cuando se realizan entre 3–5 ciclos y del 83% cuando se realizan más de seis¹⁶. Por lo tanto se aconseja realizar rutinariamente 3 ciclos y muy excepcionalmente más de seis²³.

RECURRENCIA

Series con más de 5 años de seguimiento demuestran que las recidivas varían del 3 al 30%¹⁷. Un estudio realizado por Franchi²³ (mayor serie personal publicada, 442 pacientes y 882 quistes) señala que las 3/4 partes de las recidivas se presentaron dentro de los 2 años de finalizada la terapia y que los quistes hepáticos recayeron más frecuentemente que los pulmonares, 33.9 contra 9.7%.

Estas recurrencias al ser retratadas responden en el 95%¹⁶.

TRATAMIENTO MEDICO DE LA HIDATIDOSIS PULMONAR

Desde la introducción de los benzoimidazoles en los años 70 hay sólo 100 casos documentados y controlados de quistes hidatídicos pulmonares tratados en forma médica^{20,21,23-25}.

Hay aspectos interesantes que requieren de un comentario especial:

- *Indicación de la terapia.* Se aconseja realizarlo en pacientes con hidatidosis pulmonar múltiple e hidatidosis pulmonar única, con quistes menores de 5 cm y univesiculares. Se ha visto que la mejor respuesta se encuentra en quistes de 3 – 5 cm con un 71.7% de resultados positivos²⁶. No se aconseja en quistes multivesiculares por su mala respuesta²⁴.
- *Elección del quimioterápico.* Se recomienda el Albendazol por presentar una mejor absorción y por ende una mejor concentración a nivel del quiste. Franchi concluye que los cambios degenerativos en los quistes con el Albendazol fue de un 82.2% contra un 56.1% del Mebendazol, lo cual fue estadísticamente significativo²³.
- *Dosis:* 10 mg/kg/día con descanso de 14 días.
- *Duración.* Como se ha mencionado, se requiere una duración mayor de un mes. En nuestra casuística realizamos 2 ciclos²⁶. Al revisar la literatura se menciona duración de 2–5 ciclos, ya sea en forma continua, o con descanso de 15 días entre cada ciclo^{20,21,23-25}.
- *Resultados.* De acuerdo a la revisión de las publicaciones y de nuestros pacientes hubo²⁰⁻²⁶:

- Desaparición del quiste	: 35%
- Disminución de tamaño	: 24.6%
- Sin variación	: 33.8%
- Mala respuesta	: 7%

La forma más habitual de resolución del quiste pulmonar fue la ruptura y posterior vómita, 48–61.5%²⁰⁻²¹. Es importante mencionar que en el 57% los quistes desaparecen durante los tres primeros meses de terminada la terapia y que el 30% lo hace después del año; motivo por el cual el seguimiento es fundamental²⁶.

REFERENCIAS

1. Horton RJ: Chemotherapy of echinococcus infection in man with albendazol. *Trans Roy Soc Trop Med Hyg* 1989; 83: 97-102
2. Amir Jahed AK, Fardin R, Farzad A, Bakshandeh K: Clinical echinococcosis. *Ann Surg* 1975; 182: 541-6
3. Mottaghian H, Saidi F: Postoperative recurrence of hydatid disease. *Br J Surg* 1978; 65: 237-42
4. Schiller CF: Complication of echinococcus cyst rupture. *JAMA* 1966; 195: 158-60
5. Pinto P: Hidatidosis hepática: Estudio de una serie de 534 casos. *Rev Chil Cir* 1991; 43: 184-7
6. Horton RJ: Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* 1997; 64: 79-93
7. Pinto P: Tratamiento médico de la hidatidosis. *Rev Chil Cir* 1994; 46: 437-40
8. Teggi A, Lastilla MG, De Rosa F: Therapy of human hydatid disease with mebendazole and albendazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; 37: 1679-84
9. Anadol D, Ozcelik U, Kiper N, Gocmen A: Treatment of hydatid disease. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 123-35
10. Morris DL, Dykes PW, Marriner S, Bogan J, Burrows F, Skeene-Smith H *et al*: Albendazole. Objective evidence of response in human hydatid disease. *JAMA* 1985; 253: 2053-7
11. Morris DL, Chinnery JB, Georgiou G, Stamatakis G, Golematis B: Penetration of albendazole sulphoxide into hydatid cyst. *Gut* 1987; 28: 75-80
12. Mohamed AE, Yasawy MI, Al Karawi MA: Combined albendazole and praziquantel versus albendazole in the treatment of hydatid disease. *Hepatogastroenterology* 1998; 45: 1690-4
13. Taylor DH, Morris DL: Combination chemotherapy is more effective in post-spillage prophylaxis for hydatid disease than either albendazole or praziquantel alone. *Br J Surg* 1989; 76: 954
14. Cobo F, Yarnoz C, Sesma B, Fraile P, Aizcorbe M, Trujillo R *et al*: Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a preoperative treatment in intrabdominal hidatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Trop Med Int Health* 1998; 3: 462-6.
15. Todorov T, Vutova K, Mechkov G, Tonchev Z, Georgiev P, Lazarova I: Experience in chemotherapy of severe, inoperable echinococcosis in man. *Infection* 1992; 20: 19-24
16. Saimot A: Medical treatment of liver hydatidosis. *World J Surg* 2001; 25: 15-20
17. Wen H, Zhang HW, Muhmut M, Zou PF, New RR, Craig PS: Initial observation on albendazole in combination with cimetidine for the treatment of human cystic echinococcosis. *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88: 49
18. Lange H, Eggers R, Bircher J: Increased systemic availability of albendazole when taken with a fatty meal. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34: 315
19. Davis A, Dixon H, Pawlowski ZS: Multicentre clinical trials of benzimidazole carbamates in human cystic echinococcosis (phase 2). *Bull World Health Organ* 1989; 67: 503-8
20. Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H *et al*: A placebo controlled study of Albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Eur Respir J* 1999; 14: 503-07
21. Nahmias J, Goldsmith R, Soibelman M, el-On J: Three to 7 year follow up after albendazole treatment of 68 patients with cystic echinococcosis (hydatid disease). *Ann Trop Med Parasitol* 1994; 88: 295-04
22. WHO Informal Working Group on Echinococcosis: Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull World Health Organ* 1996; 74: 231-42
23. Franchi C, Di Vico B, Teggi A: Long term valuation of patients with hydatidosis treated with bezimidazole carbamate. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 304-9
24. Aggarwal P, Wali JP: Albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Thorax* 1991; 46: 599-600
25. Todorov T, Mechkov G, Vutova K, Georgiev P, Lazarova I, Tonchev Z *et al*: Factors influencing the response to chemotherapy in human cystic echinococcosis. *Bull WHO* 1992; 70: 347-58
26. Pinto P, Ramesh T, Parra R: Albendazol en el tratamiento de la hidatidosis pulmonar. *Rev Chil Cir* 2002; 54: 265-8