

Tratamiento Médico de la Echinococcosis quística (Hidatidosis).

Experiencia en la policlínica de hidatidosis del Depto. de Parasitología y Micología, en el período 2000 – 2006.

Monografía de Postgrado
Parasitología y Micología

Prof. Adj. Dr. Walner Daniel Da Rosa Alvarez

Tutor: Prof. Luis Calegari Costa

Montevideo – Uruguay
2015

Introducción

La Echinococcosis quística (EQ) o hidatidosis es una zoonosis parasitaria, producida por la presencia de larvas de Cestodes del género Echinococcus que afectan tanto al hombre como a los animales. ⁽¹⁾

Dentro de este género, la especie más prevalente a nivel mundial, es *Echinococcus granulosus*, agente de la Hidatidosis unilocular o Equinococosis quística (EQ), problema de salud pública y animal en el Uruguay.

Nuestro país en el siglo XX, ostentaba uno de los niveles más altos de endemidad hidática del mundo, sin embargo esta situación se ha ido modificando, encontrándose en este momento en franco descenso.

A nivel humano la EQ puede ser una enfermedad invalidante y grave cuando es diagnosticada tardíamente; requiriendo tratamiento quirúrgico y hospitalizaciones prolongadas con recuperación post-operatoria lenta. Ésta genera un elevado costo socio-económico por limitación en la capacidad funcional y productiva, financiamiento del tratamiento médico-quirúrgico y problemas sociales, originados en la situación familiar de los pacientes y en la ubicación laboral de éstos. ⁽²⁾

A principio de la década del 90 y ante los nuevos avances farmacológicos en el tratamiento médico de la EQ, se creó en el Departamento de Parasitología y Micología del Instituto de Higiene dependiente de la Facultad de Medicina, la policlínica de hidatidosis a cargo de la Dra. Rosario Bonifacino.

Dicha policlínica, referencia en el tratamiento médico humano a nivel nacional, recibía a pacientes de todo el país - referidos por sus médicos tratantes - con el fin de evaluar, recomendar y generar los criterios de seguimiento de tratamiento médico de hidatidosis inoperables o múltiples.

La presente monografía está basada en la experiencia en tratamiento médico, recogida en los 6 años de asistentado. Dado que en estos años no tenía mi título de médico, las indicaciones y recomendaciones fueron avaladas en primer lugar por la Dra. Rosario Bonifacino y ante su cese por los Dres. Elbio Gezuele, Luis Calegari, Elena Zanetta y Ana María Acuña, con el fin de atender formalmente principios bióticos y profesionales adecuados con los médicos referentes, los pacientes y cumplir con las normas vigentes en nuestro país.

Marco teórico

Biología

Dentro del género *Echinococcus* se pueden identificar 4 especies: *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. vogeli* y *E. oligarthrus*. Estas se perpetúan en ciclos vitales en donde intervienen como huéspedes definitivos los carnívoros, en cuyo intestino albergan la taenia adulta y como huéspedes intermediarios una gran variedad de animales herbívoros, los que albergan la etapa larvaria en sus tejidos. Por ser la única especie presente en el Uruguay, en adelante nos referiremos a *E. granulosus*.⁽³⁾

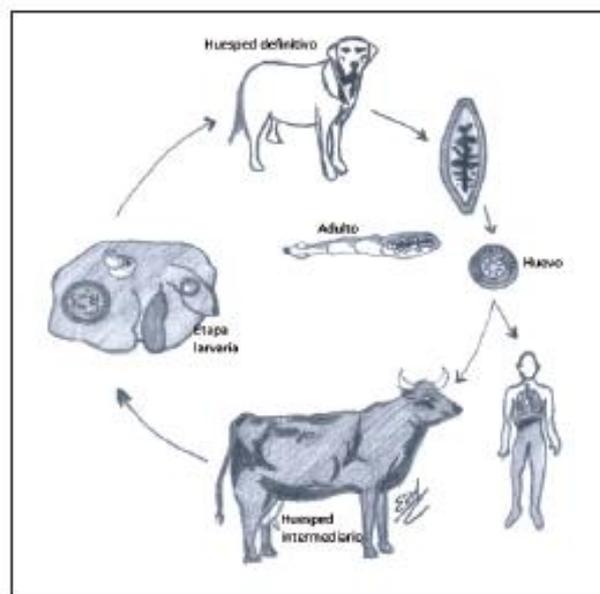


Fig. 1 Ciclo doméstico *Echinococcus granulosus*.
Capítulo 5, Etiología. Memorias del 62 Congreso de cirugía de Hidatidosis Hepática. Uruguay. 2011

El quiste hidático es el complejo patológico formado por la larva de *E. granulosus* (hidátide) y la reacción del órgano parasitado frente a su presencia, esta última se denomina adventicia hidática.

En la Hidátide podemos identificar un continente y un contenido. El continente está representado por la membrana hidática y el contenido por el líquido hidático, vesículas prolíferas y arenilla hidática.

La membrana hidática está compuesta de una membrana externa laminada, gruesa, anhistá, llamada quitinosa o cuticular y de una interna celular delgada, llamada germinativa o granulosa.

La membrana quitinosa es una membrana lisa, semi-mate, blanca, a veces con un ligero tinte amarillento, comparada clásicamente por su aspecto, con la clara de huevo cocido. Su espesor es variable, entre fracciones de milímetros a 5 mm. Este carácter depende de la edad del parásito. Su carácter elástico, unido a la tensión no muy marcada del líquido hidático, le

permite, a veces sin romperse, evadirse a través de una pequeña brecha de la adventicia. Presenta capacidades tintoriales distintivas, como lo es el teñirse selectivamente con el Carmín de Best (rosado -fucsia) y es lugol positiva.

La membrana germinativa mide entre 10 a 25 micras de espesor, de carácter sincicial, es la que da origen hacia fuera a la cuticular y hacia dentro al resto de las estructuras de la hidátide. Dentro del contenido de la hidátide podemos identificar: vesículas prolíferas, que nacen por un crecimiento en botón de la membrana germinativa, de un tamaño menor a 1 mm, rodeadas de membrana prolígera y unidas a ésta por un pedículo, conteniendo en su interior varios protoescólices.

Los protoescólices (elementos infectantes que pueden generar una tenia adulta en el intestino del perro o una nueva hidátide en los tejidos del hombre y animales herbívoros), miden de 100 a 200 μm , se observa en ellos el rostelo invaginado, la corona de ganchos, depósitos de glicógeno (Periodic Acid Schiff (PAS), positivos) y cuerpos calcáreos. Al ser observados al microscopio presentan una refringencia marcada, pudiéndose observar movimientos de la corona de ganchos gracias al activo desplazamiento en ondas de las células flamíferas.

El líquido hidático, es transparente (aspecto cristal de roca), con alto contenido de cloruro de sodio y muy antigénico. Químicamente está compuesto por lipoproteínas, glúcidos y sales.

La Arenilla hidática está compuesta por cápsulas prolíferas, protoescólices y ganchos, estructuras éstas que están en vías de degeneración. En un centímetro cúbico de arenilla hidática pueden existir, en caso de quistes fértiles más de 400.000 protoescólices.

Otro constituyente importante de la hidátide serían las vesículas hijas, que se producen como reacción de defensa del parásito (resistencia del parénquima a su crecimiento, envejecimiento de la hidátide, fisuras o enfermedad infecciosa adyacente). Están formadas por vesículas prolíferas rodeadas de membrana cuticular. Su tamaño oscila entre 1 a 4 centímetros, pero pueden llegar a medir hasta 8-10 cm. Pueden estar dentro de la hidátide (vesiculización endógena) o crecer hacia fuera del parásito (vesiculización exógena).

La adventicia es una reacción del huésped a la presencia del parásito y está formada por el parénquima circundante, con infiltrados linfo-plasmocitarios, eosinófilos, células gigantes, fibrosis, atrofia del parénquima, así como también una hipertrofia compensadora y una gran congestión pasiva, que resulta de la compresión y distorsión vascular. ⁽³⁻⁴⁾

Estadios evolutivos de la larva o hidátide

Esquemáticamente el quiste puede atravesar los siguientes estados:

- a) Quiste hialino: éste sería un quiste joven con sus elementos constitutivos intactos (hidatidosis primitiva, única o múltiple).
- b) Rotura de la adventicia: situación que puede observarse en quistes superficiales hepáticos, o donde éste horada la cápsula de Glisson y por el peso y su crecimiento se fisura la adventicia

produciéndose lo que se denomina el parto de la hidátide, con la consiguiente caída de la misma a la cavidad peritoneal (hidatidosis primitiva heterotópica).

C) Hidátide enferma (hidatidosis complicada):

c.1.- fisura de la membrana (posible separación de la cuticular de la adventicia con solución de continuidad y entrada de aire, bilis, sangre y/o infección).

C.2.- Rotura de la hidátide (hidatidosis secundaria):

C.2.1.- Por siembra local: sea por protoescolices viables o por vesículas hijas contenidas dentro del quiste.

C.2.2.- Hematógena: efracción del contenido quístico en una arteria o vena.

Complicación grave pues lleva consigo un componente anafiláctico y otro de desarrollo posterior de quistes en el territorio venoso o arterial implicado.

C.2.3.- Serosa o canalicular: rotura de un quiste en bronquio o vía biliar.

D) Muerte del parásito por calcificación.

E) Retención seca de membranas, formación de granulomas (enfermedad por restos).

F) Colonización de antigua cavidad hidática que es ocupada por mohos del género *Aspergillus* sp., aspergiloma o pelota fúngica.

Hemorragias por la ruptura de vasos sanguíneos superficiales en la cavidad remanente. (enfermedad por secuelas).⁽⁵⁻⁶⁾

Manifestaciones Clínicas

Al ser la EQ una enfermedad parasitaria crónica los síntomas se originarán por los fenómenos mecánicos de compresión o por complicaciones del QH. La presentación de éstos en algún momento en la vida de un individuo portador de QH, dependerá principalmente de la ubicación, tamaño y estado del QH. En muchas ocasiones la enfermedad debuta con expulsión de elementos parasitarios por boca, precedida de un acceso de tos, llamada vómica hidática. Otras veces ciertos signos y síntomas indirectos como: ictericia, dolor abdominal difuso, disuria, pujos y tenesmos, pueden indicar presencia de una tumoración en el órgano afectado, semejante a otras patologías y por lo tanto no típica de hidatidosis.

Dentro de la sintomatología, debemos considerar, aspectos clínicos: 1) generales, relativamente independientes de la localización del QH, han sido descriptos: prurito cutáneo, acompañado o no de exantemas urticarianos, de horas o días de duración; empujes febriles, a veces con chuchos, sin infección bacteriana aparente, cefaleas, náuseas y vómitos, así como tos y disnea, incluso de carácter asmático.

2) específicos, entendiéndose por tales aquellos vinculados a la localización de QH.

Dentro de las localizaciones más frecuentes, debemos citar: hepática (55%), pulmonar (36%), muscular subcutánea (4%), esplénica, renal y ósea (3.5%), cerebral y otras (1.5%).⁽⁷⁾

Tratamiento Médico

Introducción

El tratamiento curativo de la EQ humana es el quirúrgico, en cualquiera de sus localizaciones. En Uruguay existe una vasta experiencia quirúrgica, siendo desde principios del siglo XX, pioneros en la realización de nuevas técnicas.

La introducción de los benzimidazóles en la década de los 80, como terapia coadyuvante o paliativa en el tratamiento de la EQ, generó diversas controversias en cuanto a su indicación, eficacia, dosificación, manejo y evaluación clínica.

El primer derivado benzimidazólico utilizado en el tratamiento de la EQ fue el *Mebendazol* (MBZ), pero su baja disponibilidad plasmática, aún con dosis elevadas y resultados terapéuticos a largo plazo desfavorables, hizo que rápidamente fuera sustituido por el *Albendazole* (ABZ). Este presenta una alta biodisponibilidad plasmática a dosis menores y su facilidad de comercialización en diversos países lo impuso como droga de primera elección en el tratamiento médico de la EQ.

Otro punto a favor de la terapia con benzimidazólico es que son bien tolerados, presentando una variación intra e interindividual en su farmacocinética que soporta la medición exacta de sus metabolitos activos con un ajuste óptimo en la dosificación de la droga.⁽⁷⁾

Elección de pacientes con EQ pasibles de tratamiento médico

Los benzimidazóles tienen el potencial de matar a los metacestodes de *Echinococcus granulosus* y en teoría tener un efecto curativo. Sin embargo, su eficacia depende de una variedad de factores:

- Tamaño: quistes menores de 7 cm de pared delgada
- Localización: los QH hepáticos y pulmonares tienen en general respuesta favorable, en contraposición a los QH óseos.
- EQ no complicadas por infección ni comunicación de los quistes, siendo menos eficaz en quistes que tienen en su interior vesículas hijas.⁽⁸⁻¹¹⁾

Indicaciones particulares

- a) Como coadyuvante del tratamiento quirúrgico La indicación de la farmacoterapia es evitar tratar las equinococosis secundarias, por su efecto protoescolicida y facilitar la

cirugía al disminuir la tensión quística. Esta indicación deberá ser evaluada para cada caso y ubicación quística, dependiendo que el acto quirúrgico pueda o no ser dilatado en el tiempo. El uso concomitante en el acto operatorio de distintos procedimientos como la PAIR (punción, aspiración, inyección y reaspiración) la cual utiliza sustancias protoescolicidas, para “esterilizar” el quiste y la posibilidad de complicaciones o siembras de material quístico, hacen justificado el uso de fármacos antihelmínticos tanto sea antes como después del acto quirúrgico. ⁽¹²⁾

b) Casos de apertura en vías biliares o árbol bronquial, o rotura traumática de QH ubicados en posición superficial En estos casos la resección y limpieza de restos hidáticos, en el acto quirúrgico evitaría diversas complicaciones, pero los protoescolices viables podrán implantarse nuevamente generando por tanto una siembra secundaria. La farmacoterapia con benzimidazólicos o la combinación de éstos con PZQ inmediatamente después del acto quirúrgico, inactivaría los protoescolices disminuyendo el riesgo de siembra. ^(13,14)

c) Localizaciones óseas, cerebrales o cardíacas El tratamiento quirúrgico de la hidatidosis ósea presenta ciertas limitaciones: la dificultad de la escisión radical de todos los quistes y el alto rango de recurrencias. En estas situaciones se hace imprescindible el auxilio de la quimioterapia con ABZ, que por su alto nivel de metabolitos a nivel del hueso contribuirán a la muerte de los posibles elementos residuales. ^(15,16)

En los casos de Neurohidatidosis, la posibilidad de asociación de QH encefálico con quistes en otros sectores de la economía no es frecuente, siendo éste fenómeno más frecuente en QH vertebro-medulares (25% de los casos).

En los quistes encefálicos el tratamiento esencial sería el quirúrgico, siendo éste curativo, reservándose el tratamiento médico en casos de hidatidosis múltiple cerebral inoperable o en forma profiláctica cuando existe ruptura pre o intra operatoria.

En el caso de QH vértebro medular el tratamiento quirúrgico no es resolutivo en forma absoluta, recidiva del 60 a 70% de los casos. En esta circunstancias el tratamiento médico preoperatorio podría evitar los accidentes de siembra de material infectante. ⁽¹⁷⁻¹⁸⁾

d) Hidatidosis primitiva, multivisceral o múltiple y/o hidatidosis inoperable En estos casos el tratamiento médico toma su real relevancia, como terapéutica paliativa o definitiva

Fármacos, dosis y duración del tratamiento

El Mebendazol (MBZ) ⁽¹⁹⁾ utilizado en tratamientos prolongados, presenta con mayor frecuencia complicaciones o efectos secundarios como leucopenia, agranulocitosis y efecto teratogénico. ⁽²⁰⁻²²⁾

Actualmente el fármaco de elección es el Albendazol (ABZ), el cual tiene mayor eficacia, debido a una mayor absorción intestinal y mayor nivel de concentración sanguínea. El ABZ difunde a través de la cutícula de la hidátide, actuando sobre la capa germinativa, donde inhibe la síntesis de tubulina citoplasmática con el consiguiente bloqueo de la absorción de la glucosa por parte del parásito. De esta forma ocurre una depleción de glucógeno y alteraciones degenerativas del retículo endoplásmico y mitocondrias, lo que determina degeneración de membranas: vacuolización, pérdida de microtriquias, aumento autofagosomas y depósitos lipídicos.

Todos estos eventos a nivel quístico repercuten en una gradual reducción de la presión intraquística por disminución de la secreción de fluido hidático, causando la detención del crecimiento del quiste y la posibilidad de desprendimiento de membranas, pudiéndose observar diferencias en el patrón ecográfico, que luego se confirman con la cirugía, reemplazando el límpido fluido quístico por un fluido turbio. ⁽²³⁻²⁴⁾

El ABZ una vez ingerido es rápidamente metabolizado a nivel hepático a sulfóxido, su metabolito activo. Se absorbe con facilidad asociado a grasas, alcanzando la máxima concentración a las 24 hs., la vida media del metabolito se sitúa en las 8 hs. y media. El efecto terapéutico se produce cuando las concentraciones del sulfóxido en suero, alcanzan los 100 µgr/ml. ⁽²⁵⁻²⁶⁾

Se ha demostrado que la biodisponibilidad del ABZ, es dependiente de la forma de presentación del fármaco. Nuevas asociaciones de la droga o presentaciones han sido desarrolladas para aumentar la biodisponibilidad. La combinación con cimetidina no es recomendada, ya que decrece el metabolismo hepático, pero aumenta la absorción intestinal del ABZ. ⁽²⁷⁻²⁸⁾

La emulsiones lipídicas que utilizan como vehículo una emulsión de aceite de soya aumentan la concentración sérica del sulfóxido, tres veces más que las obtenidas con ABZ tabletas. Las presentaciones liposomales (preliposomas o liposomas) que contienen ABZ, han sido

autorizados en los últimos años por las autoridades chinas como drogas para el uso en pacientes humanos, pero no tienen una aprobación formal y no están disponibles comercialmente todavía. ^(29,30)

Uno de los últimos fármacos utilizados para el tratamiento de la hidatidosis, sea en terapias combinadas con ABZ o sólo, es el Praziquantel (PZQ). La absorción intestinal de este fármaco es rápida, circulando 80% unido a proteínas plasmáticas. Su principal mecanismo de acción es aumentar la permeabilidad de la membrana del parásito al calcio, afectando la viabilidad de las mismas y de los protoescolices. ⁽³¹⁻³²⁾

En clínica humana el fármaco de elección para el tratamiento médico de la hidatidosis es el ABZ, siendo utilizado a dosis de 15 mg/kg/día. Generalmente administrado en 2 a 3 tomas con las comidas para su mejor absorción. Los ciclos de tratamiento son series de 30 días con 15 días de descanso entre éstas. ^(10,22)

Es posible que durante el tratamiento con ABZ se presenten reacciones adversas y/o tóxicas o mala respuesta terapéutica. En estos casos puede utilizarse el Praziquantel (PZQ) asociado al ABZ (disminuyendo la dosis de éste a la mitad) o solo, como fármaco de segunda elección. La dosis de PZQ es de 40 mg/kg/día con igual duración de los ciclos que para el ABZ. ⁽³⁴⁾

La duración del tratamiento es un gran problema, dado que todavía no hay consenso a nivel internacional. Solo dos series de estudios de placebo-controlados han sido realizadas, sin embargo, la conclusión a la que se ha llegado en ellas es que los benzimidazólicos son claramente beneficiosos y presentan un gran impacto en los tratamientos a largo plazo. ^(10, 35-36)

Existe el consenso de que la administración de benzimidazólico por al menos 3 meses produciría una respuesta óptima. El resultado en la extensión por periodos de 6 meses no se ha medido. Es posible que aquí intervenga el tiempo en el seguimiento de los pacientes luego del tratamiento, que es dispar en algunas series clínicas. En nuestro medio la pauta de seguimiento de pacientes con EQ tratados con benzimidazólico es de 5 años, antes del alta médica. ⁽³⁷⁻³⁸⁾

Nuevas drogas

Los avances en la búsqueda de nuevos agentes con eventuales efectos deletéreos contra los metacestodes de *Echinococcus granulosus* en los últimos 5 años han determinado la aparición de tres nuevas drogas, todas en proceso de evaluación, tanto en animales de experimentación o en humanos.

Con dos objetivos diferentes, pero con el objetivo común de ser protoescolicidas in vitro e in vivo, estas drogas la nitazoxanida, flubendazole y la taurolidina pueden ser una promesa futura en el tratamiento de la EQ.

En el caso de la nitazoxanida (NTZ), se ha reportado una serie de cinco casos tratados en combinación con (ABZ) con o sin la suma de (PZQ). En estos casos se observó que el tratamiento combinado de NTZ y ABZ, reducía el tiempo de tratamiento adecuado a la mitad, sin efectos colaterales en EQ hepáticas. En EQ óseas, no es aconsejable el uso de NTZ. Esta serie resulta prometedora, sin embargo no hay experiencia suficiente para recomendar su uso en terapia médica del EQ. ⁽³⁹⁾

Otra droga en estudio es el Flubendazole (FBZ), fundamentalmente probada en Echinococcosis alveolares. En EQ se han realizado estudios in vitro sobre estructuras del QH y en ratones. Estos estudios indican una mayor concentración dentro del QH del FBZ que del ABZ, con una eficacia protoescolicida mayor a menores dosis (5 mg/kg/día). Como en el caso de la NTZ, aún no hay estudios suficientes en humanos con seguimiento a largo plazo que puedan soportar el concepto de que el FBZ puede ser la droga que suplante al ABZ. ⁽⁴⁰⁾

La taurolidina, es preconizada como droga para la esterilización del QH en procedimientos quirúrgicos o PAIR. También en este caso no hay evidencias suficientes para preconizar su uso, por lo que habrá que esperar un tiempo para obtener más datos sobre su eficiencia y eficacia en las situaciones nombradas. ⁽⁴¹⁾

Diagnóstico

El diagnóstico de la hidatidosis se basa en 5 pilares básicos: clínico, epidemiológico, imagenológico, parasitológico y el inmunodiagnóstico o serológico.

Técnicas imagenológicas disponibles

En los últimos 10 años el avance en técnicas de diagnóstico por imágenes, ha sido notable. El **estudio radiográfico (Rx)** sigue conservando utilidad en la equinocosis quística pulmonar y ósea, detectando esporádicamente lesiones calcificadas en otras localizaciones.

La angiografía y la colangiografía, así como la gammagrafía hepática con isótopos, han sido sustituidas por estudios ultrasonográficos y la tomografía computada. Sin embargo, a veces se recurre a la colangiografía endoscópica retrógrada para identificar una posible comunicación del quiste con los conductos biliares.

La introducción de los **métodos de ultrasonido (US)** han mejorado notablemente la detección de los quistes de *E. granulosus*. Sus ventajas estriban en ser una técnica no invasiva, económica, que puede practicarse para identificar casos individuales y para la detección

masiva, de screening o relevamiento de poblaciones. ⁽⁴²⁾ Sin embargo, su sensibilidad y especificidad dependen no tanto de la localización y estructura del parásito, sino también de la calidad del aparato, experiencia y habilidad del operador.

En nuestro medio estos factores se han minimizado, presentando ciertos estudios ecográficos de masas un 89 % de casos confirmados quirúrgicamente. ^(43,44)

La ecografía como método diagnóstico permite reconocer ciertas imágenes consideradas patognomónicas de la enfermedad.

Estos signos son:

- a) Lesión anecoica univesicular, redonda u ovalada, con una pared clara y bien definida (membrana laminar) o el signo de la doble línea (membrana laminar y periquística).
- b) Contenido de pequeños ecos densos que se mueven al cambio de posición (signo del nevado: corresponde a las vesículas prolíferas de la arenilla hidatídica).
- c) Quiste multivesicular o multiseptado con la apariencia de rueda de carro.
- d) Quiste unilocular con vesículas hijas en su interior, pudiendo presentar la imagen de panal de abeja.
- e) Quiste con la presencia de la membrana flotando en su interior.

Estos signos han sido la base para establecer diversas clasificaciones, de ellas la clasificación más utilizada es propuesta por Gharbi en 1981. ⁽⁴⁵⁾ De acuerdo a los hallazgos morfológicos y estructurales, Gharbi considera cinco patrones ecográficos, que se relacionan con el estado evolutivo del parásito, hecho de especial relevancia a la hora de decidir la conducta terapéutica.

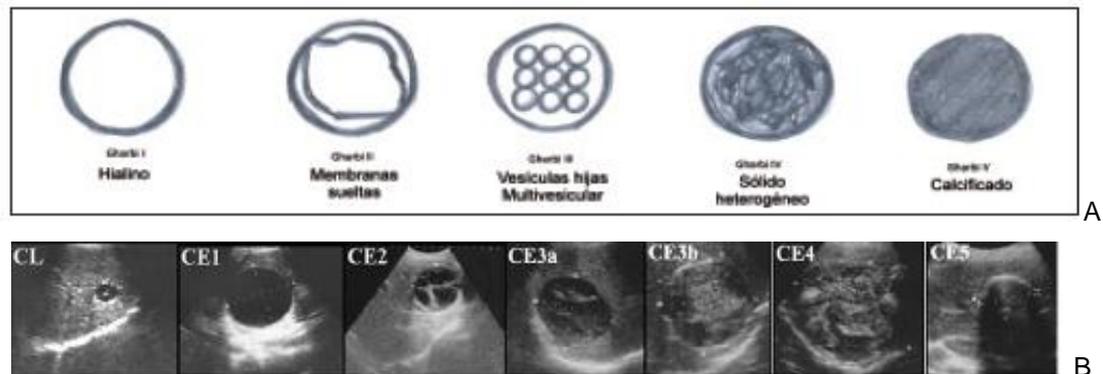


Fig. 2: A.- Clasificación de la OMS; B.- Clasificación propuesta por Gharbi 1981.

En el año 2003 WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) ⁽⁴⁶⁾, en el Congreso Mundial de Hidatidología , busco uniformizar criterios para poder valorar y comparar los resultados del tratamiento quirúrgico convencional, percutáneo y médico. En la tabla que sigue se observa la correspondencia entre la clasificación WHO y la precedente de Gharbi.

Clasificación WHO		Clasificación Gharbi
	Tipo	Tipo
Grupo activo	Tipo CE 1 Tipo CE 2	Tipo I Tipo III
De transición	Tipo CE 3	Tipo II
Inactivo	Tipo CE 4 Tipo CE 5	Tipo IV Tipo V

Tabla 1. Clasificación propuesta por WHO Informal Working Group on Echinococcosis (WHO-IWGE) 2003.

- El tipo CE 1 (Cystic echinococcosis) para la WHO son los que presentan aspectos característicos de la pared con o sin pequeños ecos móviles (arenilla hidatídica). Son quistes fértiles. Los que no reúnen estas condiciones se consideran colecciones líquidas (CL= Cystic lesions) y pueden deberse a otras causas como quistes biliares, neoplasias, etc. requiriendo de otros elementos para su diagnóstico.
- El tipo CE 2 (WHO) corresponde al tipo III de Gharbi, es considerado fértil (activo).

- El tipo CE3 es considerado un quiste en transición, con elementos fértiles, pudiendo dividirse a su vez en dos estadios a y b.
- El tipo CE 4 y CE 5 se consideran infértiles (inactivos).

La **tomografía axial computada (TAC)** es una técnica cara y poco accesible, si se la compara con la ultrasonografía, pero adquiere relevancia como método complementario del procedimiento ultrasonográfico. Es especialmente útil para identificar estructuras intraquísticas como el desprendimiento del endoquiste (retención seca de membranas) y la presencia de vesículas hijas, localización precisa y relación particular con estructuras vitales. Considerándola un examen imagenológico necesario previo al acto quirúrgico y en el seguimiento de pacientes con tratamiento médico.

La **resonancia magnética (RM)** es útil en los casos de hidatidosis encefálica o vertebro-medulares. ⁽⁴⁷⁾

Uno de los puntos más importantes en la interpretación de los resultados imagenológicos, es el diagnóstico diferencial con otras patologías. Es necesario diferenciar los quistes hidáticos por su imagen anecoica o por lo menos tenue que se observan las lesiones no parasitadas, como sería el quiste simple (paredes finas y señales menos intensas de estructuras más distantes); de síndromes poliquisticos (que por lo común incluyen nefropatías coexistentes) y con menor frecuencia el Síndrome de Caroli congénito y los quistes de colédoco. El proceso de diferenciación también incluirá metástasis necrótica, abscesos y hematomas. Los QH en degeneración o infectados deben diferenciarse de otras lesiones sólidas como carcinoma hepatocelular, metástasis y abscesos.

Inmunodiagnóstico

El inmunodiagnóstico de la infección por *Echinococcus granulosus*, puede definirse como el empleo de técnicas inmunológicas para medir de manera indirecta la infección o la exposición, por detección específica de anticuerpos (Ac) (específicamente clase IgG y sus subclases IgG₁ e IgG₄), complejos inmunes circulantes (CIC), poblaciones de células inmunitarias o antígenos parasitarios circulantes (AgC), en líquidos corporales o muestras de los propios parásitos. ^(48,49)

Las pruebas serológicas disponibles para detectar la infección por *E. granulosus* solo pueden interpretarse como complemento de los resultados obtenidos por las técnicas imagenológicas y por el diagnóstico clínico presuntivo.

En la práctica, los índices de sensibilidad y especificidad van del 50 al 90%; ello es debido a que los resultados de las pruebas de inmunodiagnóstico dependen fundamentalmente de la

naturaleza y calidad de los antígenos utilizados, de las características de los anticuerpos específicos, ya que la presencia de ellos puede ser baja o indetectable según las diferentes fases en que se encuentra el quiste (los quistes pulmonares hialinos a menudo generan resultados falsos negativos) y de parámetros técnicos de la prueba en particular. ^(50,51)

Distintas pruebas han sido utilizadas para el diagnóstico de la hidatidosis. Se considera que la prueba de referencia, es la inmunoelectroforesis basada en la detección del "arco 5" que es altamente específica, ya que no se han encontrado resultados positivos en pacientes no hidatídicos, por lo que fue utilizada como técnica confirmatoria. ⁽⁵²⁾

Las pruebas de hemaglutinación y látex presentan algunas limitaciones tales como reacciones cruzadas con sueros de otras parasitosis. Por lo que su uso es aconsejable para estudios serológicos epidemiológicos y no como técnica diagnóstica en casos individuales. ^(53,54)

La intradermorreacción de Casoni tiene una tasa variable de inespecificidad que depende del antígeno y el criterio de lectura, presentando falsos positivos en pacientes no hidatídicos.

La técnica de ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) para la detección de anticuerpos contra *E. granulosus*, quizás sea la mejor en forma global, para el inmunodiagnóstico de la equinococosis quística humana. Es utilizada como técnica diagnóstica y en el screening de poblaciones susceptibles. Su mayor problema reside en su posible reactividad cruzada con la Equinococosis alveolar (*E. multilocularis*). En nuestro medio este problema es inexistente debido a que *E. multilocularis* no existe en nuestra área endémica.

También se ha visto reactividad cruzada con *T. solium* y *E. vogeli* pero su incidencia en nuestro medio sería nula. ^(55,56)

La inmunofluorescencia indirecta (IFI) utilizando cortes de protoescolices procedentes del estadio larval de *Echinococcus granulosus*, presenta en la mayoría de los estudios alta sensibilidad (82.5%) y óptima especificidad (100%). Su uso combinado con ELISA+HAI permite elevar la sensibilidad a un 95% y obtener una especificidad del 97,5%, existiendo consenso sobre la utilización de las tres técnicas para un correcto diagnóstico inmunológico. ⁽⁵⁷⁾

El Inmuno Blot sería una técnica confirmatoria, detectando Ac contra antígeno 5 y/o antígeno B en sueros de pacientes con hidatidosis, presentando una mayor sensibilidad que la inmunoelectroforesis y la DD5. Se le ha adjudicado una mayor sensibilidad que los métodos serológicos convencionales detectando un 100% de pacientes con hidatidosis hepática activa, con una especificidad del 100%. Sin embargo no sería útil en el diagnóstico de quistes hidáticos pulmonares hialinos. ⁽⁵⁸⁾ En el caso de QH pulmonar preoperatorio la sensibilidad alcanza el 33% y en el postoperatorio el 50%. ⁽⁵⁹⁾

Aplicación del inmunodiagnóstico en la práctica usual

Las pruebas serológicas de búsqueda de Ac. específicos contra *E. granulosus*, pueden presentar resultados falsos negativos, lo que podría explicarse por la presencia concomitante

de altos niveles de AgC , que al interactuar con Ac específicos generarán CIC, interfiriendo en la detección de Ac libres. ⁽⁵⁹⁾

Las reacciones falsas positivas, se pueden asociar con otras infecciones helmínticas, cáncer y desórdenes inmunes crónicos. ^(55, 60)

Los mejores resultados en el diagnóstico serológico se obtendrán usando la combinación de diferentes técnicas (como mínimo dos) buscando Ac. de las subclases IgG, especialmente IgG₁ e IgG₄, las que presentan mayor concentración en suero humano y mayor reactividad en pacientes con hidatidosis hepática o múltiple. La mayor concentración de Ac IgG₄ indicaría actividad-viabilidad del QH, mientras que cuando existe una predominancia de subclase IgG₁ indicaría hidatidosis menos activa o asintomática. ⁽⁶¹⁻⁶³⁾

Tres situaciones dominan el inmunodiagnóstico de la Equinococosis quística en humanos:

1) Detección sistemática y estudio seroepidemiológico

En nuestro medio se ha utilizado la combinación de una prueba serológica como el ELISA o HAI con la ultrasonografía, para detección de QH abdominales, debiéndose utilizar como métodos confirmatorios a la DD5 o el IB. ⁽⁶⁴⁾

2) Detección de casos individuales con clínica, epidemiología e imagenología presuntiva de una Equinococosis quística.

Para el diagnóstico de estos pacientes se utilizan técnicas serológicas sensibles como el ELISA, HAI y/o IFI, con confirmación por DD5 o IB, buscando en este último banda de 8 a 16Kd. ⁽⁶⁵⁾

3) Pacientes con antecedentes de QH quirúrgicamente confirmados con hallazgo actual de imágenes compatibles con secundarismo hidático.

La serología es el método más apropiado para el seguimiento de pacientes post-quirúrgicos, debido a que las técnicas imagenológicas no detectan QH menores de 2 cm. Uno de los principales problemas del inmunodiagnóstico es la existencia de un 6 a 25% de pacientes hidáticos confirmados quirúrgicamente en los que no se observan niveles detectables de Ac específicos en suero, cualquiera que sea la técnica utilizada. ^(66,67)

Otro inconveniente en estos pacientes es que, cuando presentan niveles detectables de Ac., éstos pueden mantenerse en niveles medios o altos durante varios años, impidiendo que la búsqueda de Ac sea de valor en el monitoreo inmunológico. ⁽⁶⁸⁾

Objetivo

Analizar mediante un estudio descriptivo – retrospectivo los casos de hidatidosis complicadas a los cuales se les realizó tratamiento médico durante el período de asistido y el comentario específico de los casos más relevantes.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo - retrospectivo de todos los casos de hidatidosis que consultaron en la policlínica de tratamiento médico de hidatidosis complicadas, Departamento de Parasitología y Micología, Instituto de Higiene – Montevideo, Uruguay- durante el periodo comprendido entre enero de 1989 a diciembre de 2006.

Se utilizó programa Epi Info TM 7, para la confección de una base de datos de todos los pacientes que concurrieron en el periodo indicado.

Se realizó la definición y operacionalización de variables como: localización del QH, tamaño, fecha de primera consulta, fármacos utilizados en el tratamiento médico, duración del tratamiento, criterios utilizados para el seguimiento inmunológico, criterios de evolución de las lesiones desde el punto de vista imagenológico (TAC), criterios de alta médica (Anexo I).

La sistemática de trabajo utilizada en cada caso fue:

a) primera consulta de evaluación del paciente según criterios médicos, epidemiológicos e imagenológicos, extracción de sangre para pruebas inmunológicas y en cada caso recomendación de tratamiento médico.

b) el tratamiento médico era sugerido a cada médico tratante, siendo responsable éste y la institución médica donde se atendía cada paciente, de proveer la droga de elección en las dosis, forma de toma y oportunidad adecuadas.

Dentro del protocolo de tratamiento médico, se realizó consentimiento informado al paciente sobre la opción del fármaco a utilizar, reacciones adversas que la medicación podría tener, criterios de seguimiento paraclínicos (hemograma y funcional hepático antes del inicio de la terapéutica y una vez por mes durante todo el tratamiento – los que estaban a cargo del médico tratante-), periodos de descanso entre series de medicación y justificación de extracción de sangre para estudios inmunológicos específicos de seguimiento (anticuerpos – Ac-, antígenos circulantes –Ag-, complejos inmunes circulantes –CIC- y subclases de IgG – IgG1 e IgG4) y fecha de próxima consulta.

La periodicidad de las consultas fueron: durante la fase de tratamiento médico, mensuales; luego de este período cada 3 meses los primeros dos años y cada 6 meses en los siguientes años hasta completar un tiempo de seguimiento de 5 años.

El criterio de seguimiento imagenológico, aplicado en todos los pacientes fue el realizar un estudio imagenológico, según ubicación de los quistes, al año de finalizada la última serie de tratamiento médico y cada año hasta completar el alta médica. El método imagenológico de elección para la observación de la evolución de las estructuras quísticas, relación con el parénquima circundante y el órgano en el que asentaba fue por excelencia, la tomografía axial computada (TAC).

Dada las distancias de origen de cada paciente se indicó las oportunidades de consulta posterior para seguimiento del mismo, solicitando se asegurara los pasajes ida y vuelta para la consulta ulterior.

Las indicaciones específicas del tratamiento médico se enviaron por escrito a cada médico tratante con las consideraciones especiales para cada caso.

Posteriormente se identificaron aquellos casos que estuvieron en seguimiento y casos nuevos en el periodo comprendido entre enero del 2000 a diciembre del 2006, los que fueron seleccionados para comentarios en particular, por ser los que corresponden al periodo de asistimiento cumplido en la sección hidatidosis.

Resultados

Generales

En el periodo comprendido entre enero de 1989 a diciembre del 2006, fueron evaluados 69 pacientes portadores de hidatidosis de diferentes localizaciones, derivados por sus médicos tratantes a la policlínica de tratamiento médico de hidatidosis.

En referencia al lugar de origen de estos pacientes se observó que provenían de casi todos los departamentos del país, exceptuando Maldonado.

La distribución de los quistes hidáticos, en la serie de pacientes evaluados (n= 69) se detalla en Gráfico 1 - Tabla 2, ANEXO II. Del total de pacientes de la serie, 24,6 % (n=17) se catalogó como hidatidosis de múltiple localización, definida como aquellos casos donde se evidenció por imagenología dos o más órganos de la economía parasitados.

El tamaño de los quistes hidáticos observados fueron: 0 a 5 cm 56,5% (n=39) Estadio CE1 a C2, 5 a 10cm 29 % (n=20) CE 1 a C3b y mayores de 10 cm 14,5% (n=10) CE1 a C4, en todos los casos de la serie analizada, los quistes mayores a 7 cm que ofrecían por su topografía y accesibilidad bajo riesgo quirúrgico, fueron extraídos en actos quirúrgicos anteriores o posteriores a la primera consulta.

Dentro de la serie estudiada, debemos discriminar situaciones de pérdida de domicilio de la Hidátide (n=4), de los cuales 2 pacientes se catalogaron como hidatidosis pélvicas (CE 3a) y los otros dos como hidatidosis múltiples (CE 1 a CE3b), ya que se observó coexistencia de numerosos quistes en otras localizaciones preferentemente en hígado y pulmones.

Del total de los 69 pacientes se observó que 13 pacientes (19%), luego del primer acto quirúrgico, presentaron nuevos quistes, en un tiempo de 24 a 70 meses. Por lo que se catalogaron como siembra durante el acto quirúrgico, basados en dos criterios: búsqueda por imagenología posterior al acto quirúrgico y la no instauración de tratamiento médico preoperatorio y/o postoperatorio. En algunos casos se objetivó en el protocolo quirúrgico accidentes intra-operatorios que indicaban una posibilidad de siembra.

En los casos catalogados como hidatidosis ósea (n=11), se discriminan según localización: 9 casos en columna vertebral, 2 casos en huesos largos (fémur) y 5 casos en huesos planos (coxal), observándose coexistencia en distintas localizaciones óseas en 6 pacientes.

En relación al tratamiento médico instaurado: se realizaron series de 30 días de medicación, con 15 días de descanso, entre series. Los fármacos y dosis utilizados fueron: albendazol (ABZ) 15mg/kg/día y Praziquantel (PZQ) 40 mg/kg/día. En la serie de 69 pacientes todos fueron medicados con ABZ como tratamiento electivo. En 13 pacientes se observaron efectos secundarios en la primera o segunda serie de ABZ, como: alteración del enzimograma hepático 78% (n=10), alteración de la serie blanca –leucopenia- 15% (n=2) y alopecia 7% (n=1). En estos trece casos se disminuyó la dosis de ABZ a la mitad y se sumó la dosis de PZQ anteriormente mencionada. Solo en 2 casos por persistencia de efectos secundarios se suspendió totalmente el ABZ, suministrando PZQ a dosis total, durante las series restantes.

En referencia al número de series recomendadas se observó que en aquellos casos de hidatidosis a órgano único el promedio de series de tratamiento fue de hasta 6, mientras en los casos óseos e hidatidosis de múltiple localización, el tratamiento llegó a un máximo de 16 series, con una media de 10 series.

El criterio médico utilizado en la evaluación y seguimiento de cada caso estuvo basado en la mejoría evolutiva de los síntomas y en características observadas mediante imagenología. Este seguimiento imagenológico, se realizó por primera vez al año de terminadas las primeras series de tratamiento, que en algunos casos se complementaron con una nueva indicación de series de medicación, fundamentalmente en los casos óseos y de múltiple localización o cuando se objetivó nuevos quistes, vesiculización endógena (vesículas hijas) o recidivas. Observándose estas últimas situaciones en 9 pacientes de la serie.

De los 69 pacientes de la serie, no se obtuvieron datos del seguimiento posterior al tratamiento en 16. Del resto (n=53) el periodo de seguimiento varió de un mínimo de 12 meses a 96 meses (promedio 31 meses). En todos se realizaron al menos un control imagenológico (ecografía, Rx o en su mayoría TAC) durante el seguimiento post medicación.

El seguimiento inmunológico, fue realizado en 40 pacientes antes, durante y luego del tratamiento médico por un promedio de 2 años. De estos el 95% (n=38) los niveles de anticuerpos (Ac) se mantuvieron reactivos durante todo el seguimiento. Solo en 2 casos se observó negativización en la detección de Ac en un periodo de 6 meses a 1 año luego de concluidas las series de medicación. En referencia a los Ag circulantes (AgC) se detectaron en 19 pacientes, observándose negativización de los títulos a los 6 meses de comenzado el tratamiento. En solo 3 casos se evidenció un aumento significativo posterior a su negativización. Este aumento coincidió en uno de los casos con una recidiva y en dos con falla en el tratamiento, catalogadas como peoría. Similar comportamiento tuvieron los Complejos inmunes circulantes (CIC). En referencia las localizaciones anatómicas donde se objetivó

niveles de AgC y CIC, la localización hepática (n=12) fue la principal, seguida de la pulmonar (n=7), ósea (n=6) y cerebral (n=1).

Para catalogar el resultado del tratamiento médico, se manejaron cuatro criterios definidos en anexo I: Igual o peoría, mejoría, curación y recidiva. De los 69 pacientes se obtuvieron datos de 53 sobre este ítem, considerando alta médica al final del seguimiento, no teniendo datos en 16 pacientes. De los 53 pacientes, se observó que en 12 casos luego del tratamiento, tres mostraron vesiculización endógena o la situación imagenológica de los quistes se presentó igual que al inicio del tratamiento. Otros 9 por diferentes motivos presentaron recidivas o quistes nuevos en otras localizaciones. Se evidenció mejoría en 30 pacientes y curación en 11 con evidencias imagenológicas de calcificación total, disminución de tamaño y en algunos casos desaparición de las imágenes quísticas. (Gráfico 2 – Tabla 3, ANEXO II)

Particulares

Se seleccionaron cuatro pacientes del total de los pacientes de la serie descripta, para la exposición de características particulares desde el punto de vista del tratamiento médico, seguimiento y criterios evolutivos de su hidatidosis.

Caso 1

SBHN/00-02, 69 años, hombre, con nexo epidemiológico comprobado; portador de múltiples quistes en la periferia de ambos campos pulmonares y dos quistes hepáticos en segmento VI y dos en segmento VII. Debuta con un episodio de expulsión de líquido con las siguientes características: precedido del esfuerzo de tos, cristalino, muy salado reconociendo el paciente restos pequeños blanquecinos como clara de huevo cocida, catalogado como vómica hidática. Evaluado por cirujano, se realiza la extracción del quiste hepático de 5 a 9cm ubicado en segmento VII. Dado el riesgo elevado desde el punto de vista quirúrgico no se extrajeron dos quistes de 3 y 5 cm de segmento VI, Tipo CE 2 (G III). Los QH en los pulmones van de 2 a 4 cm en número de dos en el campo pulmonar derecho y 4 en el izquierdo de topografía central y periférica, Tipo CE 1 (G I).

Es derivado para evaluar la posibilidad de tratamiento médico. Se le realizaron cinco series de ABZ, según protocolo. Al año de culminadas las series se obtuvo una tomografía pulmonar y abdominal, la cual mostró reducción significativa de la mayoría de los QH hepáticos residuales, pasando a estado CE 4 (G IV) y desaparición de 3 de las 6 imágenes observadas en los campos pulmonares, al comenzar el tratamiento. (Figura 3, Anexo III)

Se obtuvieron muestras de suero durante y posterior al tratamiento, sus resultados fueron: Anticuerpos específicos: se mantuvieron positivos durante todo el periodo de seguimiento del paciente.

Antígenos circulantes: a los 4 meses de instaurado el tratamiento presentaron un descenso en las curvas de seguimiento.

CIC: las curvas de seguimiento se mostraron en descenso en niveles inferiores a los esperados.

Con respecto a los efectos secundarios a la medicación suministrada, se observó alopecia, no pudiendo ser atribuida exclusivamente al tratamiento médico instaurado.

Caso 2

BE/98-03, 50 años, hombre, portador de una larga historia quirúrgica con remoción de varios quistes hidáticos hepáticos y peritoneales en los 10 años anteriores a la consulta. En la última cirugía por su ubicación no se pudieron remover 3 quistes hidáticos: uno en segmento IV de 5cm de diámetro y dos en segmentos VI y VII de aproximadamente 5 y 7 centímetros, todos ellos medidos según TAC, Tipo CE 3.

Enviado a la Policlínica de Hidatidosis en 1998, se evaluó y se realizaron 10 series según protocolo, obteniéndose en el seguimiento tomográfico posterior reducción significativa de los quistes localizados en segmento VI y VII (CE 4 – G IV) con progresiva calcificación de QH en segmento IV (CE 5 – G V).

De las 10 series, 7 correspondieron a ABZ en dosis según protocolo. En el comienzo de la 7ma. serie se observó un episodio de marcada alteración de las enzimas hepáticas, lo que llevó a reducir la dosis de ABZ a la mitad e incorporar PZQ en dosis de 40mg/kg/día. Se obtuvo descenso significativo hasta la normalidad de los parámetros bioquímicos, continuando las tres últimas series con terapéutica mixta ABZ-PZQ. (Figura 4, ANEXO III)

Se obtuvieron muestras de suero durante y posterior al tratamiento, sus resultados fueron: Anticuerpos específicos: se mantuvieron positivos durante todo el periodo de seguimiento del paciente.

Antígenos circulantes: a los 6 meses de instaurado el tratamiento presentaron un descenso en las curvas de seguimiento hasta su desaparición a los 12 meses.

CIC: las curvas de seguimiento mostraron un pronunciado descenso los 4 primeros meses, continuando el mismo hasta ser indetectables a los 12 meses de seguimiento.

Caso 3

BA/00-07, 57 años, hombre, paciente portador de un absceso con drenaje en zona glútea derecha- ángulo supero externo, que en el acto quirúrgico de drenaje se extraen múltiples vesículas de 5 mm de diámetro y membranas blanquecinas, las que son catalogadas como membranas hidáticas.

En Rx con contraste del trayecto fistuloso, se observa trayecto fistuloso que comunica la superficie dérmica con imágenes arborescentes en hueso ilíaco derecho. TAC: placa ósea

interna fracturada por proceso lítico de etiología hidática, múltiples quistes CE 1 – GI. (Figura 5, ANEXO III)

El paciente fue tratado con 10 series de ABZ, no observándose efectos adversos a la medicación. Luego de la 5ta. serie, cierre de la herida superficial, mejoría de síntomas.

Al año de seguimiento no se pudo ubicar al paciente por lo que no se obtuvo imagenología para su evaluación.

El seguimiento inmunológico se realizó durante la fase de tratamiento. Se objetivaron niveles de Ac que durante el seguimiento se mantuvieron altos. No se detectaron AgC ni CIC durante el seguimiento.

Caso 4

EB/00-06, 54 años, hombre, paciente portador de equinococosis coxo-femoral. Con antecedentes de múltiples cirugías en los últimos 10 años antes de la consulta en nuestra policlínica en el 2000. En 1980 el paciente es operado por hidatidosis hepática por ruptura en cavidad peritoneal y siembra. En 1987 fractura de fémur izquierdo en la unión del tercio anterior con los dos tercios distales, efectuándose prótesis de cadera izquierda y reconstrucción intra ósea, con buena evolución. En mayo de 1999, fractura proximal de la prótesis intra ósea de MMII izquierdo, con evidencia radiográfica de múltiples zonas hipodensas en sacabocado en todo el fémur, interpretada como múltiple quistes hidáticos. (Figura 6, ANEXO III)

Basados en antecedentes personales, sin otras lesiones compatibles con hidatidosis en región cotoidea y supracotoidea se procede a la desarticulación del miembro inferior izquierdo dejando muñón en tercio proximal.

En diciembre de 1999, consulta en el Instituto Nacional de Ortopedia y Traumatología (INOT), derivado del hospital de Treinta y Tres por fistulización múltiple con supuración profusa y dolor del muñón. Se realizan varias limpiezas quirúrgicas en las que se extraen tejidos desvitalizados, material purulento (bacteriológico: *S. aureus*) y pequeñas vesículas de 0.3 a 0.6 cm de diámetro, las que son analizadas en la sección Hidatidosis, con confirmación parasitológica de su etiología hidática. El paciente es derivado a la Policlínica de Hidatidosis, donde se sugiere tratamiento médico con albendazol según protocolo que comienza en mayo del 2000, observándose en la primera serie alteración del funcional hepático por lo que se disminuye a la mitad la dosis de ABZ y se indica PZQ según protocolo, cumpliendo 9 series. En control imagenológico en sucesivos controles 2001, 2002 y 2003 se evidencia progresión de la enfermedad hidática con imágenes compatibles en pubis, rama isquio pubiana y región supracotoidea izquierda con trayectos fistulosos en cara externa y quistes en partes blandas supracotoidea. (Figura 4 ANEXO III)

En ateneo conjunto de diferentes departamentos en 2006, se resuelve realizar una hemipelvectomia izquierda, negándose el paciente a su realización. Por lo que sugiere realizar

tratamiento médico paliativo con ABZ+PZQ, disminuyendo sustancialmente la supuración y expulsión de elementos hidáticos durante su administración en series según protocolo. En 2007, se pierde la conexión con el paciente y en 2009, consulta luego de 10 meses de suspendido el tratamiento, por dolor intenso en el muñón muscular con drenaje purulento (bacteriológico positivo *S. aureus*) tratado con cefradina, sin evidencia de expulsión de elementos compatibles con hidatidosis.

Desde el punto de vista inmunológico, los niveles de Ac se mostraron particularmente altos durante todo el seguimiento del paciente. Se detectaron AgC a títulos muy bajos durante los 6 primeros meses de seguimiento, haciéndose indetectables posteriormente. No se detectaron CIC. Las subclases de IgG tanto IgG1 como IgG4 tuvieron oscilaciones pero siempre a títulos muy bajos.

Comentarios

Generales

Luego de treinta y cuatro años de instaurado del tratamiento médico en la Echinococosis quística, quedan algunos puntos de todavía sin consenso a nivel internacional. La evaluación de la eficacia de los benzimidazólicos, en diferentes estudios clínicos, en cuanto a sus indicaciones, dosificación, manejo y seguimiento clínico en la EQ, todavía es discutida.

Un punto a considerar son los diferentes parámetros tenidos en cuenta por los estudios clínicos realizados en estos años, lo que ha generado la utilización de diferentes tipos de dosis y fármacos, como sus correspondientes indicaciones y periodos de seguimiento, lo que hace poco comparable dichos estudios clínicos, resultando las recomendaciones y calidad de la evidencia buenas pero vinculadas a la experiencia de cada investigador. ⁽³⁵⁻⁶⁹⁾

Otro punto a considerar es la población expuesta a esta enfermedad, la que se calcula en decenas de millones de personas en todo el mundo, ubicadas preferentemente en áreas de países en desarrollo, los que no tienen el financiamiento para la generación de nuevas drogas o estudios clínicos randomizados. Esto explica que algunos investigadores cataloguen a la EQ como una enfermedad negligenciada u olvidada. ⁽⁷⁰⁾

Analizando la casuística presentada, observamos que la localización hepática es la más frecuente, seguida de la pulmonar. Los casos de ubicación ósea, si bien son numerosos (11 casos) para una serie de 69 pacientes, esta prevalencia puede ser debida al especial interés en evaluar el tratamiento médico en este tipo de localizaciones.

En relación al tratamiento médico, la dosis utilizada de 15 mg/kg/día de ABZ, en todos los pacientes de la serie, si bien es el máximo de dosis aconsejada, existe consenso en que esta

cifra es la que demuestra mejores niveles de sulfóxido de albendazol en sangre y dentro de las estructuras quísticas. ⁽⁷¹⁾

Los efectos secundarios de la terapéutica con ABZ no difieren de los observados en otras series; al igual que cuando se asoció PZQ o en terapias en las que se utilizó este fármaco como única opción. Considerando aquellos pacientes que culminaron su seguimiento, en 13 de ellos tuvo que ser sustituida la terapéutica habitual y de elección ABZ, por PZQ combinados o terminando las series que correspondían con PZQ como fármaco único. ⁽⁷²⁾

Un punto en el cual no existe consenso es la duración de tratamiento, tanto en lo que refiere a la serie en si, como a los periodos de descanso entre ellas. En nuestra serie, se utilizó siempre el mismo protocolo con 30 días de tratamiento farmacológico y 15 de descanso, independientemente del fármaco utilizado. En referencia a ello, el consenso de WHO 2010, indica este protocolo, recomendando la realización de 3 a 6 series en localizaciones hepáticas y pulmonares y de hasta 12 series en localizaciones óseas e hidatidosis de múltiple localización, criterio este utilizado con anterioridad en nuestra policlínica y base del protocolo de tratamiento médico actual. ⁽³⁶⁻³⁷⁾

Del total de pacientes en tratamiento, con seguimiento finalizado, según los criterios utilizados, se observó que el 22,6% presentó cambios desde el punto de vista imagenológico o inmunológico que revelaron actividad o recidiva del o los quistes, en un periodo de dos a cuatro años. Cabe destacar, que éste se ubica en la media de otras series internacionales (20.5 – 23,9%) ⁽⁷¹⁾. Estos eventos pueden deberse a fallas en el tratamiento, variabilidad interindividual a la droga utilizada (ABZ) o al abandono del tratamiento y en ocasiones por falta de acceso a la medicación. ⁽⁷³⁾

Los pacientes que presentaron mejoría o cura, considerados en conjunto, tienen una media de tratamiento médico de 6 series con 5 años de seguimiento.

Este seguimiento a 5 años objetiva mejores resultados cuando se realizan las series correspondientes para cada caso y se espera que en el seguimiento imagenológico surjan los cambios estructurales que indiquen involución en los quistes hidáticos cualquiera sea su localización. A diferencia de aquellos casos donde se realizan diferentes series de tratamiento en el tiempo, sin la espera y controles imagenológicos adecuados que objetiven cambios estructurales en los QH.

Sin embargo, este periodo de seguimiento no puede ser preconizado como ideal o adecuado, ya que tanto en la serie presentada como en la literatura científica consultada, no hay trabajos que hayan utilizado un grupo control sin tratamiento médico, lo que contribuiría a verificar que los cambios quísticos observados post tratamiento son debido a este o a posibles involuciones espontáneas, dando validez al tiempo de seguimiento. ⁽⁷¹⁾

Uno de los criterios más utilizados para certificar la involución de la larva de *Echinococcus granulosus* en el humano, son los cambios morfológicos observados por imagenología, sustitución del contenido o calcificación periférica, que observamos en numerosos pacientes de la serie a lo largo del seguimiento. En este sentido, varios estudios han probado fehacientemente que el efecto del tratamiento médico sobre los QH, es el que genera estos resultados, observándose esta situación en el 80% de los pacientes tratados versus el 13% de los que no han recibido tratamiento. (Evidencia recomendación B, clase II cuadro 4 y 5) ⁽⁷¹⁻⁷²⁾

En otro orden, existe controversia sobre cómo realizar conjuntamente con la clínica e imagenología, el seguimiento desde el punto de vista inmunológico. La variabilidad en la objetivación de Ac, Ag y/o CIC es notoria en los diferentes trabajos consultados.

Solo dos situaciones, serían las más claramente aceptadas para utilizar esta herramienta en el seguimiento de pacientes.

La primera sería la negatividad o ausencia de anticuerpos evidenciados por diferentes estudios de inmunodiagnóstico (ELISA, HAI, IFI). Este evento ocurre en el 6 a 25% de los pacientes portadores de EQ, presentando una situación ideal para el seguimiento, pues si se objetiva positividad en el transcurso del seguimiento, demostraría una reactividad de las lesiones o la existencia de otros QH en estos pacientes.

La segunda situación comprendería a aquellos pacientes con AC positivos, que han recibido tratamiento médico, en los que se produce una disminución paulatina en sus títulos hasta hacerse negativos al inmunodiagnóstico durante el seguimiento, demostrando por tanto el éxito del tratamiento médico. ⁽⁷⁴⁾

En otras ocasiones, la utilización del recuento de eosinófilos en sangre periférica, es una opción válida, los cuales se elevan en forma significativa luego de la ruptura o siembra. (Evidencia de recomendación B, clase II). ⁽³⁷⁾

En los últimos años, ha tomado relevancia en algunos casos la no intervención tanto quirúrgica como de tratamiento médico, lo que se denomina en inglés "Watch and wait approach". Ésta preconiza la no intervención en casos seleccionados de estadios CE4 y CE5, con seguimiento ultrasonográfico. Este seguimiento todavía deberá tener una evaluación formal (Recomendación B, calidad de evidencia III). ⁽⁷¹⁾

Casos seleccionados

El caso 1, corresponde a una hidatidosis de múltiple localización, en un paciente de 69 años, que podría catalogarse como la indicación más adecuada de tratamiento médico, dadas las

características del tamaño de los quistes residuales posterior a la cirugía y el número de quistes en los órganos involucrados.

Es este un ejemplo, en que la indicación de instaurar el tratamiento lo antes posible, toma relevancia por la evidencia de un episodio de vómita y su siembra pulmonar.

Las series utilizadas están dentro de lo pautado a nivel internacional 5 a 6 series, así como los plazos de seguimiento imagenológico, al cual nos referiremos más adelante.

En este caso se observó caída del cabello con zona alopecica de 2 a 3 cm, efecto secundario descrito en la literatura.

Los niveles de anticuerpos se mantuvieron altos durante todo el tratamiento, evento este esperable en la mayoría de los pacientes con EQ. En cuanto a los antígenos circulantes y complejos inmunes circulantes, se observó un descenso significativo durante los 6 meses posteriores a instaurado el tratamiento hasta su negativización. Este hecho ha llevado a algunos investigadores a recomendar su medición para el seguimiento posterior al tratamiento médico. Sin embargo, esta situación es muy irregular, observándose comportamientos erráticos y disímiles en la respuesta del sistema inmune con gran variabilidad interindividual, por lo que ha perdido relevancia como herramienta eficaz en el seguimiento en la EQ.

Desde el punto de vista imagenológico, la comparación de la tomografía antes del tratamiento y un año posterior al mismo, objetiva en este caso el suceso o éxito del tratamiento médico. Lamentablemente no se lograron estudios imagenológico posteriores, por la pérdida de contacto con el paciente y de su médico tratante.

El caso 2, corresponde a un paciente de 50 años con historia quirúrgica de más de 10 años, por múltiples operaciones de remoción de quistes hepáticos y siembra peritoneal, que consultó derivado por cirujano para instauración de tratamiento médico. En este caso, se procedió a instaurar una terapéutica más extensa en el tiempo que el caso anterior, 10 series, utilizando tanto ABZ como PZQ. Aquí se observó efectos secundarios en la terapéutica con ABZ, aumento de las transaminasas hepáticas que obligó a modificar el tratamiento y hasta suspender el ABZ y continuar con 3 series de PZQ. Si bien, esta situación puede ser considerada como excepcional, no existen datos en la literatura similares en cuanto al número de pacientes que debieron suspender el tratamiento con ABZ o aún continuar con PZQ.

El seguimiento imagenológico se realizó por TAC demostrando progresiva reducción hasta desaparición de quistes ubicados en segmento VI y VII, con calcificación de QH casi total al alta. Este caso puede considerarse como éxito en el tratamiento médico instaurado, sin embargo consideramos que se extendió por más de 4 series el tratamiento médico ideal.

El caso 3 corresponde a una hidatidosis ósea de hueso plano (ilíaco) que en su crecimiento rompió la tabla interna y generó un trayecto fistuloso en la zona glútea homónima. Si bien este tipo de casos se pueden considerar excepcionales, en nuestra experiencia esta presentación

puede ser relativamente frecuente y se deberá descartar la etiología hidática ante imágenes quísticas compatibles, con nexo epidemiológico cercano o sin él. Dada la topografía y el dificultoso acceso quirúrgico, el tratamiento médico ofrece a estos pacientes una oportunidad de curación con un pronóstico muy bueno. Hay que recordar que en otras casuísticas se objetivan fallas en el tratamiento de pacientes con hidatidosis óseas vinculadas a que el ABZ tendría menor concentración intraquística en los QH ubicados fundamentalmente en huesos largos.

El caso 4, representa un caso interesante tanto por su presentación, como en la evolución del mismo durante casi 16 años, donde podemos evidenciar la necesidad de instaurar tratamiento médico adecuado y oportuno.

En primer término debemos señalar la tórpida evolución de su hidatidosis ósea y la rapidez del crecimiento de los múltiples QH en la diáfisis del fémur de MMII izquierdo, que se observan en la radiografía efectuada en 1999. Es posible que estos como otros ubicados en la región supracotiloidea, sean consecuencia del episodio de siembra de 1980.

Aquí toma relevancia la evolución constante que han tenido las técnicas por imagen, reduciendo cada vez más el tamaño de estructuras que se pueden evidenciar con su utilización. Dadas las características del cuadro y la evolución descrita, el tratamiento médico resulta ser la única opción para intentar detener el evolución de la EQ en este paciente y para mejorar su calidad de vida.

Si bien podemos catalogarlo de exclusivamente paliativo, debemos realizar algunas puntualizaciones para este caso en particular. Las series realizadas con ABZ+PZQ fueron ampliamente superiores en número (9 series en 2000 y 6 series en 2006) a las que se indicarían por protocolo, en casos de hidatidosis óseas. Los resultados en los primeros años de seguimiento fueron catalogados como peoría, sin embargo es necesario realizar un análisis más exhaustivo de la evolución del paciente. En primer término, durante la administración de la terapia combinada fue evidente que cesaban los episodios de supuración y expulsión de vesículas hidáticas con epitelización parcial de las bocas de fistulización del muñón de miembro inferior izquierdo. En segundo término, en la última consulta de 2010, la supuración existente se debía a un solo germen (*S. aureus*) también involucrado en el episodio de 1999, no existiendo evidencias de expulsión de vesículas hidáticas. Esto puede llevarnos a diferentes conclusiones, pero nos inclinamos a que los tratamientos reiterados con ABZ+PZQ lograron en un tiempo prolongado la mejoría médica de la EQ en este paciente. A su vez es necesario plantear cierta actividad bactericida o bacteriostática del ABZ+PZQ dada por la disminución de la supuración y la restitución de las heridas superficiales fistulosas.

Conclusiones

De lo expuesto anteriormente, a nivel mundial existen consensos realizados por expertos, que marcan las pautas de tratamiento médico. Sin embargo, en Latinoamérica y en nuestro medio existen aún hoy diferentes indicaciones, dosis y parámetros de seguimiento clínico, inmunológico e imagenológico.

La casuística de 69 pacientes a los cuales se les realizó tratamiento médico protocolizado representa el punto de partida para la generación de pautas de tratamiento médico de la EQ como experiencia nacional.

Sus resultados en cuanto a dosis, seguimiento médico e imagenológico y criterios de evaluación en cuanto al suceso o peoría del estado de cada paciente, están dentro de los rangos observados en casuísticas internacionales.

La experiencia a nivel de equipo y personales, en la puesta a punto de los protocolos utilizados para el tratamiento médico, tanto a nivel general como en los casos particulares comentados anteriormente, genera un background positivo que estamos dispuestos a volcar para la implementación de pautas nacionales.

Por ello creemos que es de suma importancia homogeneizar dichos criterios, con el fin de poder evaluar a corto o mediano plazo la efectividad y eficiencia del tratamiento médico, sea este preoperatorio y/o postoperatorio o en hidatidosis de múltiple localización.

De ello surge la necesidad de generar pautas o directivas basadas en evidencias clínicas nacionales. Dichas pautas deberán tener la mayor base de conocimiento tanto quirúrgico como médico, por lo que se propone realizar un estudio multicéntrico en el que intervengan las clínicas quirúrgicas de nuestra facultad, unidades de ASSE en el interior, centros hospitalarios de la FEMI y otros actores privados para darle representatividad a la muestra, nucleados en la unidad de tratamiento médico de la hidatidosis de nuestro departamento.

Bibliografía.-

1. **Sapumar J** Hidatidosis. *En: ATIAS ANTONIO, Parasitología Médica. Eds. Mediterráneo, Santiago de Chile, Chile, 39:338-354. 1998*
2. **Torgerson PR, Carmona C, and Bonifacino R.** Estimating the economic effects of cystic echinococcosis: Uruguay, a developing country with upper-middle income. *Ann. Trop. Med. Parasitol. 94:7, 703-713. 2000*
3. **Parasitología médica, Editorial, Librería médica En: OSIMANI, tomo I, II, III. 1982**
4. **Pawlowski ZS** Roming Bendachtngen zur, zystchen *Uchinokokkose* des menschen im Turcana gebies, Kenia. *Dissertation, Faculty II Biology University of Hohenhein. 1990*
5. **Schawabe CW** Current status of hidatid disease: zoonosis if increasing importance. In The biology of *Echinococcus* and hidatid disease. *R. C. Thompson, Allen & Unwin. 81-113. 1986*
6. **Thompson RC** Biology and systematic of *Echinococcus*. In: The biology of *Echinococcus* and hydatid diseases. *De. R.C. Thompson, Allen & Unwin, 5-34.1986*
7. **WHO** Informal Working on Echinococcosis. Guideline for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Bull. World Health Organ. 74.231- 242: 1996.*
8. **Todorov T, Mechkov G, Vutova K, Georgiev P, Lazarova Y, Tonchev Z and Nedelkov G** Factors influencing the response to chemotherapy in human cystic echinococcosis. *Bulletin of the World Health Organization (WHO) 70 (3): 347-358.1992*
9. **Senyuz OF, Yesildag E and Celayir S** Albendazole therapy in the treatment of hydatid liver disease. *Surg. Today 31(6):487-9. 2001*
10. **Horton RJ** Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Tropica 64 (1-2): 79-93. 1997*
11. **Anadol D, Ozcelik U and Gocmen A** Treatment of hydatid disease. *Pediatr. Drug. 3(2):123-35. 2001*
12. **Smengo RA, Sabba B, Khalig AA and Asim Beng M.** Percutaneous Aspiration-Inyection_Reaspiration drainage plus albendazole or mebendazole for hepatic cystic echinococcosis: A meta analysis. *Clin. Infect. Disease. 15; 37(8): 1073-83. 2003*

13. **Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi SH, Davachi B, Dabiri RH, Baradaran H, Ghiasi T et al.** A placebo controlled study of albendazole in the treatment of pulmonary echinococcosis. *Eur. Respir. J.* 14(3): 503-507. 1999
14. **Numari G et al.** Hepatic echinococcosis: Clinic and therapeutic aspects. *World Gastroenterology* 7; 18(3): 1448-1458. 2012
15. **Saidi F.** Surgery of Hydatid disease: hydatid cysts of bone. *Saunders, London.* 338-351. 1976
16. **Bonifacino R, Dogliani E,** Craig P.S. Albendazole treatment and serological follow-up in hydatid disease of bone. *International Orthopedics (SICOT).* 21: 127-132. 1997
17. **Salamano R** Neurohidatidosis. Instituto de Neurología. Hospital de Clínicas. Montevideo. Uruguay. (*Comunicación personal*). 2005
18. **Schintz PM** Localización de la Hidatidosis en el Sistema Nervioso Central. *Boletín de la Oficina Panamericana de la Salud (OPS)* 198-201. 1972
19. **Bekhti A, Schaaps JP, Capron M, Dessaint JP, Santoro F and Capron A.** Treatment of hepatic hydatid disease with mebendazole: preliminary result in four cases. *Brith. Med. J.* 2: 1047-1051. 1977
20. **Todorov T, Vutova K, Mechkov G, Georgiev P, Petkov D, Tonchev Z, and Nedelkov G.** Chemotherapy of human cystic echinococcosis: comparative efficacy of mebendazole and albendazol. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 86: 59-66. 1992
21. **De Rosa F and Teggi A.** First experience in the treatment of human hydatid disease with mebendazole. *Drugs Exp. Clin. Res.* 11: 875-878. 1985
22. **Horton RJ** Chemotherapy of Echinococcus infection in man with albendazole. *Trans. Trop. Med. Hyg.* 83: 97-102. 1989
23. **Davis A, Dixon H and Pawlowski ZS** Multicentre clinical trial of bencimidazole-carbamates in human cystic Echinococcosis. *Bulletin of the World Health Organization (WHO)* 67: 503-508. 1989

24. **De Rosa F and Teggi A** Treatment of *Echinococcus granulosus* hydatid disease with Albendazole. *Ann. Trop. Med. Parasitol.* 84: 467-472. 1990
 25. **Casado N, Perez Serrano J, Denegri G, Rodriguez Caabeiro F** Development of a chemotherapeutic model for the in vitro screening of drugs against *Echinococcus granulosus* cysts: The effects of an albendazole sulphoxide combination. *Int. J. Parasitol.* 26: 59-65. 1996
 26. **Penicaut B, Maugein T, Maisonneuve H and Rossignol F** Pharmacocinétique et metabolite urinaire de l'albendazole chez l'homme. *Bul. Soc. Path. Exot.* 76:698-708. 1983
 27. **Chinnery JB and Morris DL** Effect of albendazole sulphoxide on viability of hydatid protoscoleces in vitro. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 80:815-817. 1986
 28. **Wen H, Zhang HW, Nuhmut M, Zou PF, New RR, Craig PS.** Initial observation on albendazole in combination with cimetidine for the treatment of human cystic echinococcosis. *Am. Trop. Med. Parasitol.* 88(1), 49 - 52. 1994.
 29. **Shipper HG, Koopmans RP, Nagy J, Butter JJ, Kaer PA, Von Boxtel CJ.** Effects of dose increase or cimetidine co-administration on albendazole viability. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 63, 270 - 273. 2000.
 30. **Mingjie W, Shuhua X, Junjie C, Bin L, Cheng F, Weixia S and Hotez P** Albendazole-soybean oil emulsion for the treatment of human cystic echinococcosis: evaluation of bioavailability and bioequivalence. *Acta Trop. Aug;* 83 (2): 177-81. 2002
 31. **Chai J, Menghebat, Wei J et al.** Observations on clinical efficacy of albendazole emulsion in 264 cases of hepatic cystic echinococcosis. *Parasitol. Int.* 53(1) ; 3. 2004.
 32. **Urrea-Paris MA, Moreno MJ, Casado N and Rodriguez-Caabeiro F** In vitro effect of praziquantel and albendazol combination therapy on the larva stage of *Echinococcus granulosus*. *Parasitol. Res.* 86(12): 957-64. 2000
 33. **Morris DL, Taylor DH, Daniels D, Riley EM and Richards KS** Determination of the minimum time of praziquantel therapy required for the in vitro treatment of protoscoleces of *Echinococcus granulosus*. *J. Helminthol.* 62: 10-14. 1988
 34. **Tan JP and Qing C** Recent investigations on pharmacotherapy of cistic echinococcosis in the Xingjiang Uygur Autonomous Region, PCR. In: *Andersen, F.L., Chai J. And Liu F. (Eds).*
-

Compendium on Echinococcosis, Brughan Young University Printing Service, Provo 16-167, 1993

35. **Franchi C, Di Vico B, Teggy A.** Long-term evaluation of patient with benzimidazole carbamates. *Clin. Infet. Dis.* 29, 304 – 309. 1999

36. **Vutova K, Mechvok G, Vachkov P et al.** Effect of mebendazole on human cystic echinococcosis the role of dosage and treatment duration. *Am. Trop. Med. Parasitol.* 93, 357 – 365. 1999

37. **Vuiton DA.** Benzimidazoles for the treatment of cystic and alveolar echinococcosis what is the consensus? *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 7(2), 145 – 149. 2009.

38. **Bonifacino R, Carter DS, Craig PS, Almeida I and Da Rosa WD.** Assessment of the immunological surveillance value of humoral and lymphocyte assay in severe human cystic echinococcosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 94: 97-102. 2000

39. **José A. Pérez-Molina JA,* Marta Díaz-Menéndez M, José I. Gallego JI, Francesca Norman F et al.** Evaluation of Nitazoxanide for the Treatment of Disseminated Cystic echinococcosis: Report of Five Cases and Literature Review. *Am. J. Trop. Med. Hig.* 84 (2), 351 – 356. 2011.

40. **Ceballos L, Elissondo C, Sanchez Bruni S et al.** Comparative performance of Flubendazole and Albendazole in cystic echinococcosis: in vivo activity, plasma/cystic deposition and efficacy in infected mice. *Antimicrob. Agent Chemoter.* 55(12): 5861-70. 2011

41. **Teksoz S, Aytac E.** Taurolidine use as a Scolicidal Agent: We Need Different Methodologies. *Turkiye Parazitol Derg.* 36: 131-2. 2012

42. **Larrieu E, Del Carpio M, Salvitti Jc, Mercapide C, Susteric J, Panomarenko H, Costa M et al.** Ultrasonographic diagnosis medical treatment of human cystic echinococcosis in asymptomatic school age. Carrier: 5 year of follow-up. *Acta Trop* 91:5-13.2004

43. **Perdomo R, Parada R, Alvarez C, Cattivelli V, Geninazzi H, Barragé AD y col.** Estudio epidemiológico en Hidatidosis. Detección precoz por ultrasonido en áreas de alto riesgo. *Rev Med Uruguay* 6:34-47. 1990

44. **Cohen H, Paolillo E, Bonifacino R, Botta B, Parada L, Cabrera P y col.** Human cystic *Echinococcosis* in a Uruguayan community: a sonographic, serologic, and epidemiologic study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 59:503-662. 1998
45. **Gharbi H, Hassine W, Brauner M, Dupuch K.** Ultrasound examination of the hydatid liver. *Radiology* 139(2):459-63. 1981
46. **WHO Informal Working Group on Echinococcosis.** International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiology setting. *Acta Tropica* 85, 253 – 261. 2003
47. **Von Sinner W.** New diagnostic signs in hydatid disease; radiography, ultrasound, CT and MRI correlated to pathology. *Eur. J. Radiol.* 12:150-59. 1991
48. **Craig PS** Inmunodiagnóstico. Avances en la prevención, control y tratamiento de la hidatidosis. *Memorias de la reunión del grupo científico. OPS/HCP/HCV/95/01 Uruguay Módulo I.* 69-77. 1995.
49. **Zhang W, Li J and Mc Manus DP.** Concepts in immunology and diagnosis of Hydatid Disease. *Clin. Microbiol. Rev.* 16:18-36. 2003
50. **Planchart S, Botto C, Alarcon De Noya B, Bonifacino R, Spencer L and Vivas S** Evaluation of the double diffusion, enzyme immunoassay and immunoblotting techniques, for the diagnosis of human hydatid disease in tropical areas. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo* 30(3):205-210. 1994
51. **Gottstein B** Molecular and immunological diagnosis of Echinococcosis. *Clin. Microbiol. Rev.* 5:248-262. 1992.
52. **Hira PR, Sheweiki HM, Siboo R and Behbehani.** Counterimmunoelectrophoresis using an arc 5 antigen for the rapid diagnosis of hydatidosis and comparison with the indirect hemagglutination test. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 36(3): 592-597. 1987
53. **Barbieri EM, Sterla S, Battistoni J and Nieto, A.** High performance latex reagent for hydatid serology using and *Echinococcus granulosus* lipoprotein antigen fraction purified from cyst fluid in one step. *International J. Parasitol.* 23 (5): 565-572. 1993

54. **Schantz PM and Gottstein B** Echinococcosis (hydatidosis). In: *Walls, K. W. And Schantz, P. M. (Eds.) Immunologic Investigation of Tropical Parasitic Disease, Vol. 1. Academic Press, Orlando, 69-107. 1986*
55. **Varela-Diaz VM, Coltorti and D'Alessandro A** Inmuno-electrophoresis test showing *Echinococcus granulosus* arc 5 in human cases of *Echinococcus vogeli* and Cisticercosis - multiple myeloma. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 27: 554-557.1978
56. **Siracusano A, Ioppolo S, Notargiacomo S, Ortona E, Rigano R, Teggi A, De Rosa F, Vicari G.** Detection of antibodies against *Echinococcus granulosus* major antigens and their subunits by immunoblotting. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85: 239-243. 1991
57. **Zhang W, Wen H, Li J, Lin R and Mc Manus DP.** Immunology and Immunodiagnosis of cystic echinococcosis: An Update. *Clin and Develop. Immunol.* ID 101895. 1-10. 2012
58. **Aslam M et al.** The diagnostic value of western blot method in patient with cystic echinococcosis. *New Microbiologica.* 34, 173-177.2011
59. **Craig PS** Detection of specific circulating antigen, immune complexes, and antibodies in human hydatidosis from Turcana (Kenya) and Great Britain, by enzyme-immunoassay. *Parasite Immunol.* 8: 171-181. 1986
60. **Ito A and Craig PS.** Immunodiagnosis and molecular approaches for the detection of Taeniid cestodes infection. *Trends Parasitol* 19, 377-381. 2003
61. **Wen H and Craig PS** IgG subclass responses in human cystic and alveolar echinococcosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 51: 741-748. 1994
62. **Shambesh MK, Craig PS, Wen H, Rogan MT and Paolillo E** Ig G1- Ig G4 serum antibody responses in asymptomatic and clinically expressed cystic echinococcosis patients. *Acta Tropica* 64: 53-63. 1997
63. **Siles Lucas and Gottstein BB** Molecular tool for the diagnosis of cystic and alveolar echinococcosis. *Trop. Med Int Health* 6, 463-75. 2001
65. **Bonifacino R, Malgor R, Barbeito R, Balleste R, Rodriguez MJ, Botto C and Klug F** Seroprevalence of *Echinococcus granulosus* infection in a Uruguayan rural human population. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 85:97-102.1991
-

65. **Siracusano M and Bruschi F.** Cystic echinococcosis: progress and limits in epidemiology and immunodiagnosis. *Parassitologia* 48, 65-66. 2006
66. **Akrsw O et al.** Comparative evaluation of western blot in hepatic and pulmonary cystic echinococcosis. *Parasite* 13, 321-26. 2006
- 67 **Rott MB, Fernandez V, Farias S, Ceni J, Ferreira HB, Haag KL and Zaha A.** Comparative analysis of two different subunits of antigen B from *Echinococcus granulosus*: gene sequences, expression in *Escherichia coli* and serological evaluation. *Acta Trop.* 75:331–340. 2000
68. **Lightowlers MW and Gottstein B** Echinococcosis/Hidatidosis: antigens, immunological and molecular diagnosis (Chapter Nine). In *Echinococcus and Hydatid Disease*. Edited by RCA Thompson and A. J. Lymbery. 355-410. 1994.
69. **Brunetti E, Kern P, Vuitton DA et al.** Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in human. *Acta tropica* 114, 1-16. 2010
70. **Craig PS, Budke CM, Schantz PM et al.** Human echinococcosis a neglected disease? *Trop. Med. Health* 35, 283-292. 2007
71. **Junghanss, T., Menezes da Silva A, Horton J, Chiodini, P.L., Brunetti E.** Clinical management of cystic echinococcosis: state of the art, problems, and perspectives. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 79, 301–311. 2008
72. **Stojkovic, M., Zwahlen, M., Teggi, A. et al.** Treatment response of cystic echinococcosis to benzimidazoles: a systematic review. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 3, e524. 2009
73. **Vuitton DA, When H.** Treatment of Cystic echinococcosis: a combination of general goal and rules individual decisions and indications. *Neth. J. Med.* 65, 86-88. 2007
74. **Zhang W, Jun Li H, Lin R and McManus DP.** Immunology and Immunodiagnosis of Cystic Echinococcosis: An Update. *Clinical Development Immunology* ID 101895, 1-10. 2012

ANEXO I

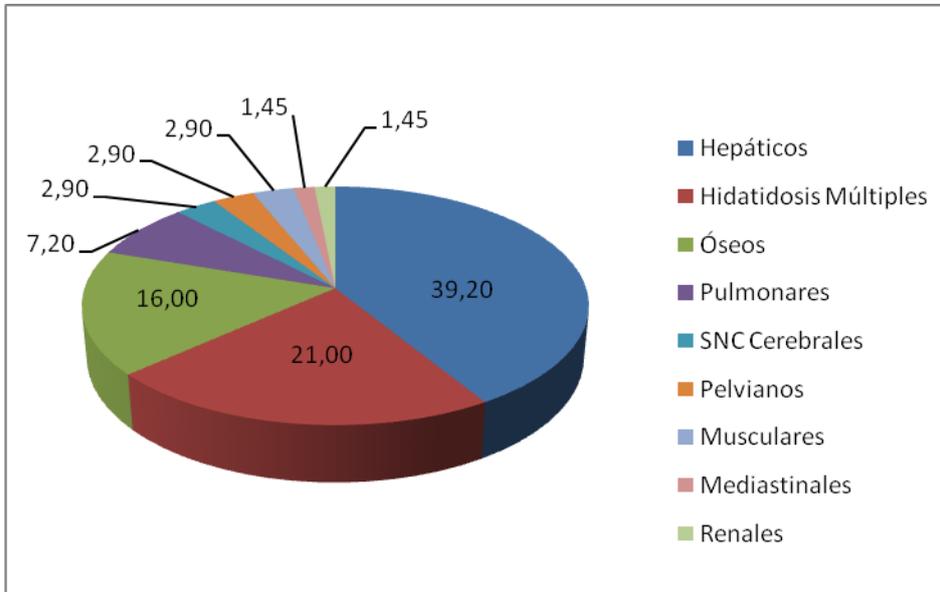
Definición y operacionalización de variables utilizadas.

Variable	Tipo	Escala	Definición
Localización	Cualitativa Nominal	Hígado, pulmón, ósea, pelviana,	Órgano o región del cuerpo humano, donde se aloja el quiste hidático
Tamaño	Cuantitativa continua	0 a 5, 5 a 10, 10 a 15 y 15 a 20 cm	Tamaño en cm medido por técnicas imagenológicas.
Fecha de primera consulta	Cualitativa nominal	Enero a diciembre	Según los 12 meses del año en los que desarrolló la investigación, según el calendario occidental
Fármacos utilizados	Cualitativa nominal	Albendazole 15mg/kg/día Mebendazole 25 mg/kg/día Praziquantel 40 mg/Kg/día	Dosis del fármaco de elección, según criterio médico, utilizado en la terapéutica de cada paciente.
Periodo de tratamiento médico	Cuantitativa ordinal	Series de 30 días con descanso de 15 días entre ellas.	Tiempo estandarizado de tratamiento médico.
Seguimiento inmunológico	Cualitativa nominal	Si/no	Anticuerpos, antígenos circulantes, complejos inmunes, IgG 1 e IgG4
Criterios seguimiento imagenológico	Cualitativa nominal	Tipo CE 1 a 5	Según Clasificación WHO ⁽⁴⁶⁾
		Éxito	<ul style="list-style-type: none"> Desaparición de quistes,

Efectividad del tratamiento médico	Cualitativa nominal	Curación	calcificación total.
		Mejoría	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción $\geq 25\%$ tamaño quístico, degeneración intraquística en todos los QH o inactividad con pasaje a CE4 CE5.
		Igual	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción $\leq 25\%$ en algunos QH y no en todos
		Peoría	<ul style="list-style-type: none"> • Reducción $\leq 10\%$, sin cambios
		Recidiva	<ul style="list-style-type: none"> • Crecimiento continuo • Reparación en otros órganos o recidiva. ⁽⁷²⁾

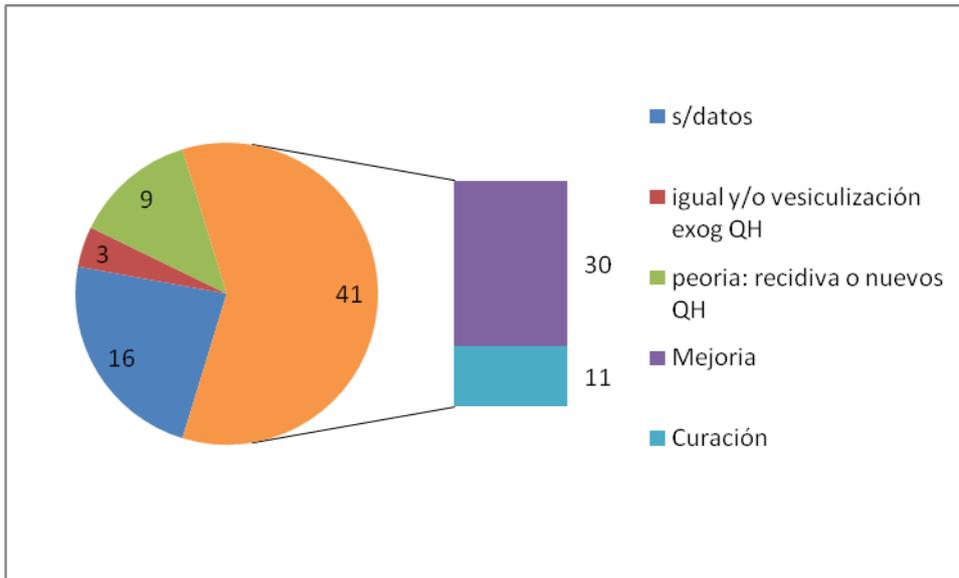
ANEXO II

Gráficos y Tablas.



Localización	Hepática	Hidatidosis Múltiples	Óseos	Pulmonares	SNC cerebrales	Pelvianos	Musculares	Mediastinales	Renales	Total
Nº pacientes	27	18	11	5	2	2	2	1	1	69
Porcentaje	39,2	21	16	7,2	2,9	2,9	2,9	1,45	1,45	100

Gráfico 1, Tabla 2.- Localización de quistes hidáticos, según órgano parasitado en la serie de pacientes de tratamiento médico (n=69), Policlínica de Hidatidosis, Depto. Parasitología y Micología, Instituto de Higiene. Montevideo, Uruguay. Periodo 2000 – 2006.



						Total
Resultado tratamiento Médico	PEORIA: Vesiculización exógena o QH igual	PEORIA: Recidivas o QH nuevos en otras localizaciones	MEJORIA	CURACIÓN	S/DATOS	
Nº pacientes	3	9	30	11	16	69
Porcentaje	4,4	13	43,5	16	<u>23,1</u>	100%

Gráfico 2, Tabla 3.- Resultados de tratamiento médico de la serie de pacientes policlínica de hidatidosis (n=69). Periodo de seguimiento y alta médica 5 años. Depto. Parasitología y Micología, Instituto de Higiene, Montevideo, Uruguay. Periodo 2000 – 2006.

Resultado tratamiento Médico	PEORIA: Vesiculización exógena o QH igual o recidivas o QH nuevos en otras localizaciones	MEJORIA	CURACIÓN	TOTAL
N° pacientes	12	30	11	53
Porcentaje	22,6	56,6	20,8	100%

Tabla 4.- Resultado de tratamiento médico de los pacientes que cumplieron todos los criterios del protocolo médico de tratamiento y seguimiento. Depto. Parasitología y Micología, Instituto de Higiene, Montevideo, Uruguay. Periodo 2000 – 2006.

Grado de recomendación

- A Buena evidencia que soporta la recomendación de su uso
 - B Moderada evidencia que soporta la recomendación de su uso
 - C Pobre evidencia que soporta su recomendación
 - D Moderada evidencia que soporta su recomendación contra su uso
 - E Buena evidencia que soporta su recomendación contra su uso
-

Tabla 5.- Sistema de graduación de recomendación (medicina basada en la evidencia) Infectious Diseases Society of America

Calidad de la evidencia

- | |
|--|
| <p>I Evidencia probada con apropiados estudios clínicos controlados y randomizados</p> <p>II Evidencia probada por buenos estudios clínicos, no randomizados, para estudios analíticos de cohortes o caso control; para múltiples series; para resultados dramáticos o para experimentos no controlados.</p> <p>III Evidencia soportada en la opinión de expertos o autoridades nacionales, basadas en su experiencia clínica, estudios descriptivos, reportes de comités.</p> |
|--|

Tabla 6.- Sistema de graduación de calidad de la evidencia (medicina basada en la evidencia) Infectious Diseases Society of America.

ANEXO III

Figuras

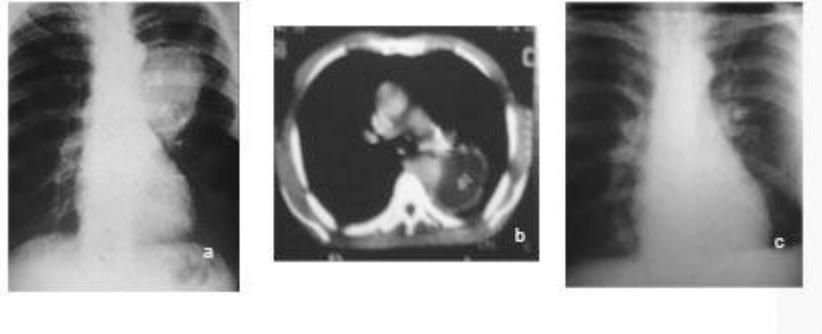


Figura 3

Caso 1

SBHN/00-02, 69 años, hombre. a) Radiografía de Tórax, donde se observa la cavidad quística con nivel hidro aéreo post vómica, b) TAC en donde se observa la relación de la cavidad hidática con el bronquio fuente, c) al alta médica post tratamiento con albendazol y seguimiento médico.

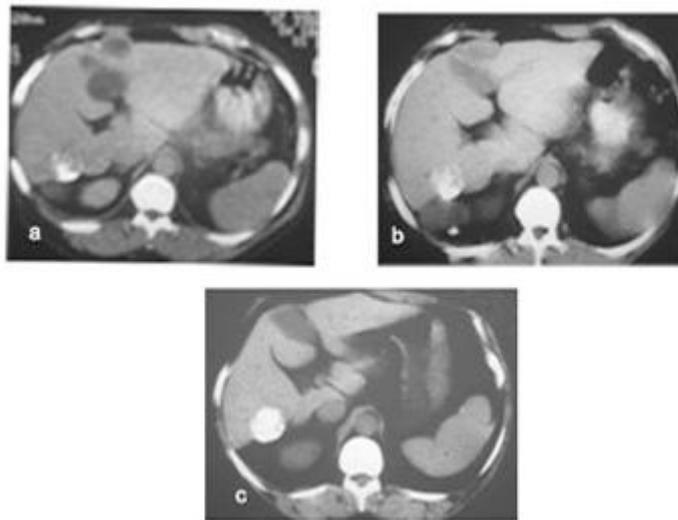


Figura 4

Caso 2

BE/98-03, 50 años, hombre, hidatidosis hepática. a) Control de TAC al año de terminadas las 10 series de tratamiento, donde se observa comienzo de clasificación y dos quistes anteriores uno de ellos pequeño y superficial, b) a los 3 años y c) al alta médica, total 5 años de seguimiento.

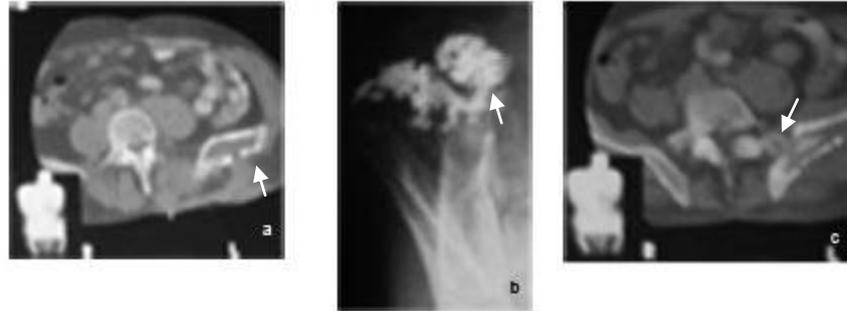


Figura 5

Caso 3

BA/00-07, 57 años, hombre, paciente portador de un absceso con drenaje en zona glútea derecha- ángulo súpero externo. a) TAC abdomino pélvica con especial enfoque en el hueso ilíaco derecho, donde se observa la lámina externa del hueso fracturada por el proceso hidático y trayecto fistuloso a glúteo homónimo (flecha), b) Rx de ala del hueso ilíaco con enfoque especial donde se observan múltiples imágenes quísticas en ramillete (flecha), c) TAC corte a la altura del ala de ilíaco donde se observa no solo compromiso de la lámina externa sino también la lámina interna con efracción de vesículas a la cavidad pélvica (flecha).

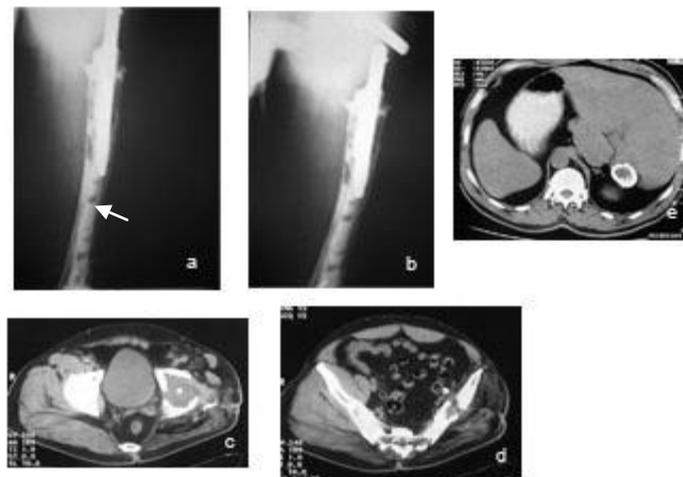


Figura 6

Caso 4

EB/99-06, 54 años, hombre, paciente portador de equinocosis coxo-femoral. a) Rx de pierna, MMII izquierdo, donde se observan múltiples imágenes líticas en la diáfisis del fémur. Interpretadas como QH y corroboradas por el estudio anátomo patológico post cirugía, b) Rx de mismo miembro con fractura de la prótesis intra ósea, c) TAC pélvica donde se observa la destrucción de la cavidad cotiloidea por el avance de su hidatidosis y proceso infeccioso intercurrente, d) hueso ilíaco homónimo en el que se evidencia proceso lítico, interpretado como posible hidatidosis ósea, e) quiste hepático con calcificación circular completa. Las fotografías correspondientes a las TAC c, d y e fueron realizadas a los 2 años de finalizada la primera serie completa de tratamiento.