

TRABAJOS CIENTÍFICOS

Utilidad del Albendazol preoperatorio en pacientes con hidatidosis hepática

Drs. JUAN ANDRÉS MANSILLA E, CARLOS MANTEROLA D, MARYSOL ALVEAR Z,
ANDRÉS QUIROZ C, TM FLERY FONSECA G

Servicio y Departamento de Cirugía, Departamento de Ciencias Químicas, Departamento de Ciencia Preclínicas.
Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile,
Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia (CIGES).

RESUMEN

Introducción: El Albendazol se ha utilizado para evitar las recidivas de hidatidosis hepática (HH) en algunos pacientes, sin embargo, la eficacia de este fármaco no está del todo clara. El objetivo de este trabajo es determinar la eficacia del Albendazol administrado en forma preoperatoria en pacientes sometidos a cirugía por HH, y correlacionarla con los niveles plasmáticos e intraquísticos de sulfóxido de Albendazol (SA), y con la viabilidad de los escólices. **Material y Método:** Se realizó un estudio de corte transversal en pacientes con HH no complicada e intervenidos quirúrgicamente en nuestro Servicio de Cirugía, entre marzo y diciembre de 2001. A los pacientes se les administró 10 mg/kg/día de Albendazol, durante los 4 días previos a la cirugía. Se tomaron muestras intraoperatorias de sangre venosa y líquido hidatídico, en las que se midió la concentración de SA mediante cromatografía líquida de alta resolución. Con el líquido hidatídico restante se estudió viabilidad de los escólices. **Resultados:** Se intervinieron 18 pacientes con HH, que tenían 20 quistes hidatídicos. El diámetro promedio de los quistes fue de 12,3 cm. Nueve de ellos (45%) eran quistes univesiculares y los otros 11 (55%) multivesiculares. La concentración plasmática promedio de SA en toda la serie fue de 1,86 µg/ml; y, la intraquística de 0,23 µg/ml. La concentración intraquística en quistes hidatídicos viables fue de 0,36 µg/ml vs 0,13 µg/ml en quistes no viables. La concentración intraquística en quistes univesiculares fue de 0,29 µg/ml vs 0,19 µg/ml en quistes multivesiculares. No se encontró asociación entre los niveles intraquísticos de SA con las variables tipo de quiste y viabilidad de los escólices. **Conclusión:** La ausencia de asociación entre niveles intraquísticos de SA y viabilidad de los escólices permite plantear la ineficacia del Albendazol como agente escolicida administrado durante 4 días en el preoperatorio inmediato.

PALABRAS CLAVES: *Albendazol, hidatidosis hepática, equinococosis, escólices*

SUMMARY

Albendazol has been used to prevent recurrences in patients with echinococcal disease (ED). However, the efficacy of this drug is not clear. The goal of this report is to determine the efficacy of preoperative Albendazol in patients with ED and to correlate serum and intracystic levels of Albendazol sulfoxide with parasite viability. A transversal cut study in non-complicated ED patients submitted to surgery was done. Between March and December 2001, 18 patients with 20 hydatid cysts were operated on. They received 10 mg/kg/day of Albendazol for 4 days before surgery. Intraoperative serum and hydatid cyst liquid were taken and Albendazol concentration was measured using HPLC. Viability of the parasite was studied

in the remaining cyst fluid. Average diameter of the cyst was 12.3 cm. Nine of them (45%) were single and 11 (55%) were multilocular. Average serum Albendazol level was 1.86 micrograms/ml and the average intracystic concentration was 0.23 micrograms/ml. In viable cysts, the intracystic Albendazol concentration was 0,36 micrograms/ml *versus* 0.13 micrograms/ml in non-viable cysts. In single cysts, Albendazol concentration was 0.29 micrograms/ml *versus* 0.19 micrograms/ml in multilocular cysts. No association was found between the intracystic concentration of Albendazol with the type of cysts or viability of the parasite. These results point out to the inefficacy of Albendazol administered in the immediate preoperative period as a scolicide agent.

KEY WORDS: **Albendazol, liver, hydatid cyst, echinococcal disease, scolices**

INTRODUCCIÓN

La hidatidosis constituye una zoonosis de gran importancia en Chile, ya que genera problemas de salud pública, económicos y sociales. Se estima que la prevalencia nacional es de 6,3/100.000 habitantes,¹ sin embargo, en zonas precordilleranas de la IX región de la Araucanía ésta llega a cifras de hasta 48/10.000 habitantes.^{2,3}

El tratamiento de elección de la hidatidosis hepática (HH) es la cirugía, utilizándose hasta la fecha diferentes técnicas, desde algunas denominadas conservadoras, hasta otras calificadas como agresivas. Por otro lado, se ha descrito la coadyuvancia con fármacos antihelmínticos como Mebendazol y Albendazol.^{3,4}

El Albendazol es un carbamato de bencimidazol, que bloquea la captación de glucosa por parte de los parásitos susceptibles en la etapa larvaria y adulta, agotando sus reservas de glucógeno y disminuyendo así la formación de ATP. Como resultado de esto, el parásito se inmoviliza y muere.⁵

El Albendazol se ha utilizado para evitar las recidivas en casos de quistes múltiples y de gran tamaño.⁶ Los esquemas terapéuticos utilizados son diversos en dosificación, duración y administración. Se ha utilizado en el pre y postoperatorio, durante días o meses,^{1,7,18} sin embargo, su eficacia y utilidad no están del todo claras.

En nuestro Servicio se ha utilizado Albendazol sin resultados satisfactorios, de forma tal, que hemos observado por una parte que pacientes con HH tratados con Albendazol no han tenido ninguna respuesta clínica, y por otra, pacientes con quistes viables a pesar del uso de este medicamento en el preoperatorio.

El objetivo de este trabajo, es determinar la eficacia del Albendazol administrado en el preoperatorio en pacientes sometidos a cirugía por HH, y correlacionarla con los niveles plasmáticos e intracísticos del sulfóxido de Albendazol (SA ([metabo-

lito activo del Albendazol]), y la viabilidad de los escólices.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño. Estudio de corte transversal.

Población. Se estudiaron pacientes con HH, mayores de 15 años, tratados con Albendazol en forma preoperatoria e intervenidos quirúrgicamente en el Servicio de Cirugía del Hospital Regional de Temuco, entre marzo 2001 y diciembre de 2001. Se excluyeron pacientes con absceso hepático de origen hidatídico,⁹ quiste hidatídico calcificado, tratamiento con Albendazol preoperatorio incompleto, hipersensibilidad al Albendazol, embarazo o lactancia, y tratamiento previo con Albendazol o con otro fármaco antihelmíntico.

Maniobra. A todos los pacientes del estudio se les administró Albendazol en dosis de 10 mg/kg/día, dividido en tres tomas, durante los 4 días previos a la intervención quirúrgica.

Protocolo de trabajo. Durante la intervención quirúrgica se tomó una muestra de 10 cc, de sangre venosa periférica y 10 cc de líquido hidatídico desde el centro del quiste, posterior a lo cual se completó la intervención quirúrgica. El líquido hidatídico restante se almacenó en un receptáculo estéril a temperatura ambiente para ser analizado posteriormente en el laboratorio de Parasitología de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Frontera. En éste, se analizaron las características generales del líquido hidatídico (cantidad, color y transparencia) y posteriormente la viabilidad de los escólices de cada uno de los especímenes.

La viabilidad se estudió mediante observación al fresco bajo microscopía de luz, lo que permitió valorar características generales de los escólices; y, posteriormente se aplicó azul de Tripán al 1,5% a las preparaciones para complementar la información obtenida de la observación al fresco, según técnica previamente descrita por nuestro equipo de trabajo (Figuras 1a y 1b).¹⁰

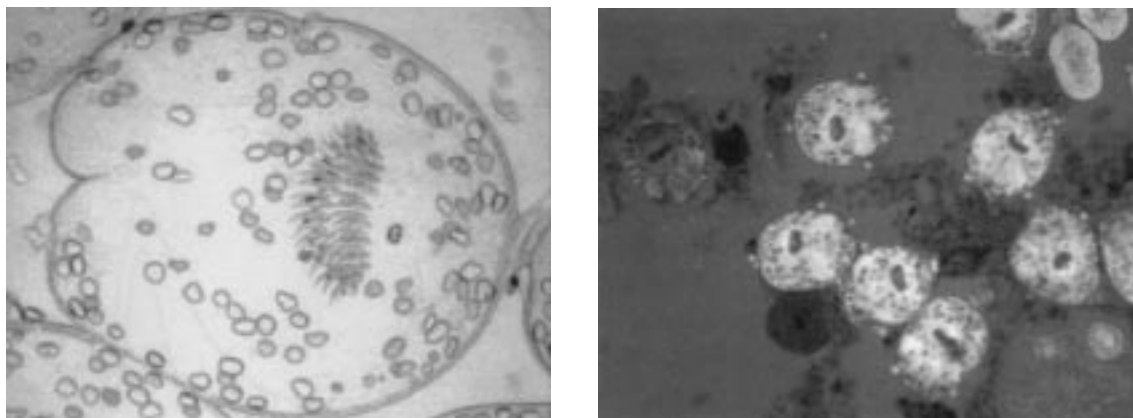


Figura 1. a) Observación al fresco. Escólex vital obtenido de un quiste hidatídico humano. Se aprecia de morfología normal, con su membrana intacta. **b)** Tinción con azul de Tripán al 1,5%. Se aprecian escólices vitales (de morfología normal y membrana intacta) y algunos muertos.

Se observaron al microscopio con estos fines 100 escólices por campo. Para efectos de este estudio, se consideró que el quiste era viable cuando más del 30% de los escólices observados eran viables.

Plan del análisis. Las muestras de sangre y líquido hidatídico se centrifugaron y posteriormente congelaron a -20°C en el Banco de Sangre del Hospital Regional de Temuco hasta su análisis. Todas las muestras recolectadas en un período de 6 meses fueron luego estudiadas en el Laboratorio de Química del Departamento de Ciencias Químicas de la Universidad de La Frontera, donde se realizó la determinación del SA mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

La totalidad de las muestras, tanto de plasma como de líquido hidatídico fueron purificadas de restos de membranas, elementos figurados e impurezas de la matriz completa que podrían interferir en la medición, mediante filtros Sep-Pak[®] C-18 previo a su análisis con HPLC. Posteriormente se pasaron nuevamente a través de filtros de $0,45\ \mu\text{m}$.

Para la determinación de SA mediante HPLC, se utilizó un equipo Merck-Hitachi[®] con bomba inteligente modelo L-6200 y detector UV visible modelo L-4200 utilizando un integrador computacional, agua ácida: acetonitrilo 40:60% v/v como eluyente a un flujo de $1\ \text{ml}/\text{min}$. Para confirmar el pico de SA se utilizó un estándar de referencia con el cual se realizó la curva de calibración que se detectó a $290\ \text{nm}$.

El estándar de referencia se obtuvo a partir de 10 comprimidos de Albendazol de $200\ \text{mg}$ que se pesaron y molieron en un mortero, tomando el promedio de los 10 comprimidos. Se obtuvieron así,

$100\ \text{mg}$ de Albendazol, los que fueron diluidos en $2\ \text{ml}$ de ácido fórmico. Se completó hasta $50\ \text{ml}$ con metanol HPLC y se hicieron las diluciones pertinentes mediante las cuales se logró obtener una concentración del medicamento conocida a un peso determinado (estándar de referencia).

Herramientas estadísticas. Se calcularon promedios y desviación estándar; y se utilizó t-test, para los estudios de asociación entre los niveles intraquísticos de SA, tipo de quiste y viabilidad de los escólices.

RESULTADOS

En el período estudiado, se intervinieron 18 pacientes con HH, los que tenían 20 quistes hidatídicos hepáticos. La edad promedio de los pacientes fue de $39,6$ años ($16-72$ años); 11 ($61,1\%$) eran hombres y 7 ($38,9\%$) mujeres. El diámetro promedio de los quistes fue de $12,3\ \text{cm}$ ($7-20\ \text{cm}$). Nueve de ellos (45%) eran quistes univesiculares y los otros 11 (55%), multivesiculares. Catorce quistes (70%), poseían comunicaciones biliares.

La concentración plasmática promedio de SA en toda la serie fue de $1,86\ \mu\text{g}/\text{ml}$; y, la intraquística de $0,23\ \mu\text{g}/\text{ml}$ (Figuras 2 y 3).

Se constató que 10 de los quistes estudiados (50%) eran viables.

Al analizar los subgrupos, se pudo constatar que la concentración intraquística promedio de SA en quistes hidatídicos viables vs aquellos considerados no viables fue de $0,34\ \mu\text{g}/\text{ml}$ y $0,13\ \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente. Por otro lado, al comparar la concentración intraquística promedio de SA en quistes hidatídicos uni y multivesiculares, se verificaron ci-

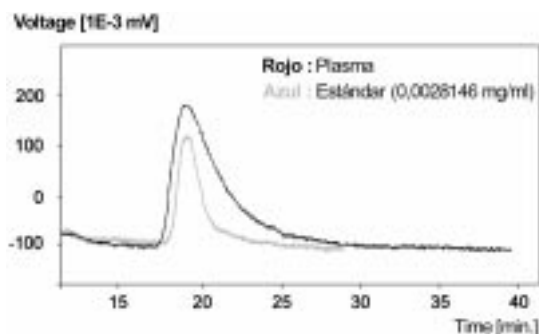


Figura 2. Concentración plasmática de SA y su estándar de referencia (HPLC).

fras de 0,29 µg/ml vs 0,19 µg/ml, respectivamente (Tabla 1).

Tampoco se encontró asociación entre los niveles plasmáticos de SA con las variables tipo de quiste y viabilidad de escólices (Tabla 2).

No se reportaron reacciones adversas al fármaco ni alteración de las variables de función hematológica ni hepática.

DISCUSIÓN

El número de casos estudiados parece pequeño para el tiempo en que se practicó el estudio, sin embargo, es importante señalar que varios pacientes intervenidos en este período no fueron considerados por presentar alguno de los criterios de exclusión previamente señalados. Esta selección, hace la diferencia con la mayoría de los trabajos donde se ha evaluado el tratamiento con Albendazol, los que han estudiado incluso pacientes con quistes hidatídicos en diferentes localizaciones anatómicas (hígado, pulmón, cavidad abdominal, etc.).¹¹

En los estudios sobre terapia médica en el tratamiento de la HH, se han publicado dos formas para medir concentraciones plasmáticas del Albendazol, una mediante HPLC y otra, mediante elec-

Tabla 1
CONCENTRACIÓN INTRAQUÍSTICA DE SA SEGÚN TIPO DE QUISTE Y VIABILIDAD (t-TEST)

Variable	Concentración intraquística de SA (µg/ml) promedio ± DE	p
Tipo de quiste		
Univesicular (n= 9)	0,29 ± 0,52	0,613
Multivesicular (n= 11)	0,19 ± 0,33	
Viabilidad		
Vivos (n= 10)	0,34 ± 0,54	0,279
Muertos (n= 10)	0,13 ± 0,20	

troforesis. La idea de utilizar HPLC, se debió a que éste es un método de análisis sencillo y no es limitado por la volatilidad o estabilidad del compuesto de la muestra. Este método es usado primariamente para la separación de los componentes de una muestra, en la que éstos se distribuyen en dos fases, una de las cuales es estacionaria mientras la otra es móvil.¹²⁻¹⁴ Mediante este método se logró separar, aislar y cuantificar el SA tanto en plasma como en líquido hidatídico y así obtener las concentraciones de éste. Desde este punto de vista, podemos señalar que este trabajo es pionero en Chile en lo que respecta a la medición de Albendazol, pues se logró aislar y cuantificar el metabolito activo.

Otro punto importante en la metodología del análisis es la purificación de las muestras previo a la HPLC. La purificación en filtros se realizó para evitar la contaminación propia de cada muestra, en especial aquellas provenientes del líquido hidatídico pues muchas de ellas presentaban restos de membranas, elementos figurados e impurezas. Sin esta purificación se podrían haber generado interferencias en la medición, al no lograr un ade-

Tabla 2
CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE SA SEGÚN TIPO DE QUISTE Y VIABILIDAD (t-TEST)

Variable	Concentración plasmática de SA (µg/ml) promedio ± DE	p
Tipo de quiste		
Univesicular (n= 9)	1,24 ± 1,45	0,421
Multivesicular (n= 11)	2,37 ± 4,90	
Viabilidad		
Vivos (n= 10)	1,04 ± 2,31	0,540
Muertos (n= 10)	2,32 ± 4,02	

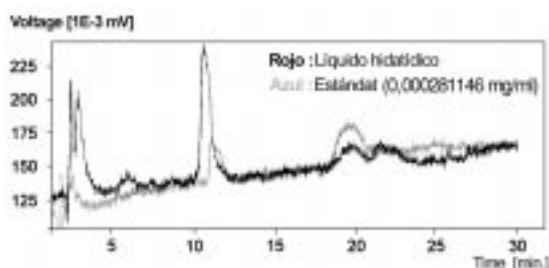


Figura 3. Concentración plasmática de SA y su estándar de referencia.

cuando avance de la muestra por la columna del cromatógrafo, o bien al producir una obstrucción de ésta.

La absorción del Albendazol es variable e irregular aunque puede mejorar si se consume con alimentos grasos. En nuestra experiencia pudimos constatar que tanto la concentración plasmática como la intraquística resultaron inferiores a lo reportado.^{15,16} Además, la concentración intraquística fue sólo de alrededor de un 15% de la plasmática.

Con relación a la viabilidad de los quistes, se utilizaron los mismos criterios definidos en un reporte previo.⁹ El grado de viabilidad fue calculado según el número de escólices vivos por campo de un total de 100 escólices observados al microscopio. El punto de corte escogido (en forma arbitraria) para viabilidad (30% de escólices vivos) se eligió con el propósito de obtener un mayor margen de escólices potencialmente infectantes. A pesar de esto, sólo un 50% de los quistes pudieron ser considerados viables. Este hecho concuerda con hallazgos previamente reportados.¹⁰ Este hallazgo nos hace pensar en forma indirecta sobre la escasa eficacia del Albendazol como antihelmíntico, al menos en su administración preoperatoria y en esta dosificación. Estudios similares han utilizado esquemas más prolongados, pero en éstos no se estudió la viabilidad de los escólices.^{8,11,16} Quizás habría que evaluar la eficacia de Albendazol preoperatorio con este tipo de esquemas pero empleando la metodología antes descrita, para así poder comparar los resultados en grupos de personas semejantes pero con distintos niveles de exposición al fármaco, de forma tal de ir definiendo mejor la real utilidad del Albendazol preoperatorio. Sin embargo, terapias más prolongadas presentan algunos inconvenientes relacionados con costes, reacciones adversas y sus consecuencias (las que están descritas hasta en un 15% de los pacientes).¹¹ De tal modo que, cuando se aplican esquemas prolongados (3 o más ciclos de 30 días), se debe tener control estricto de los parámetros hematológicos y de función hepática, los que deben medirse al menos cada 15 días. Esto, junto al control imagenológico que se debe realizar para ir evaluando la respuesta al tratamiento, hace prácticamente inviable esta forma de terapia en nuestro medio. Además, la mayoría de nuestros pacientes son de procedencia rural y de nivel socio-económico bajo, lo que hace más difícil aún llevar a cabo este tratamiento y su control en forma apropiada.

Otros aspectos a considerar y que nos llevan a reflexionar sobre la utilidad del Albendazol es la

inexistencia de asociación entre los niveles intraquísticos de SA y la viabilidad de escólices, pues una hipótesis lógica que apoyaría la utilidad del fármaco sería que a mayor concentración de SA dentro del quiste menor debiera ser la viabilidad de escólices, hecho que al menos con esta experiencia no se logró evidenciar. Por otra parte, de los pocos trabajos en los que se estudió "viabilidad de los quistes" junto con niveles de Albendazol, esta "viabilidad" se valoró con imágenes de ecotomografía o tomografía axial computarizada, hecho no validado ni reproducible.^{6,17}

De esta experiencia se pueden desprender una serie de ideas y preguntas de investigación, que intentaremos ir respondiendo en la medida de lo posible y en futuras investigaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sapunar J: Hidatidosis en parasitología clínica. En: Atías A, Neghme A (eds). Parasitología Clínica. 2ª ed. Publicaciones Técnicas Mediterráneo 1984; 297-311.
2. Apt W, Pérez C, De Rycke P: Tratamiento no convencional de la hidatidosis humana. Rev Méd Chile 1996; 124: 1385-9.
3. Manterola C, Acencio L, Bahamondes J, Barroso M: Hidatidosis hepática. Estudio descriptivo de algunos aspectos clínicos y terapéuticos. Rev Chil Cir 1997; 49: 352-9.
4. Saimot AG: Medical treatment of liver hidatidosis. World J Surg 2001; 25: 15-20.
5. Busel D: Epidemiología de la hidatidosis: Determinación de grupos de alto riesgo y educación como una alternativa racional. Rev Méd Sur 1991; 16: 10-1.
6. Franchi C, Di Vico B, Teggi A: Long-term evaluation of patients with hydatidosis treated with Benzimidazole Carbamates. Clin Infect Dis 1999; 29: 304-9.
7. Serra I, García V, Pizarro A, Luzoro A *et al*: Un método universal para corregir la subnotificación en enfermedades transmisibles. Incidencia real de la hidatidosis humana en Chile, 1985-1994. Rev Méd Chile 1999; 127: 485-92.
8. Morris DL, Chinney JB, Georgiou G *et al*: Penetration of albendazole sulphoxide into hydatid cysts. Gut 1987; 28: 75-80.
9. Manterola C, Barroso M, Vial M *et al*: ANZ J Surg 2003; 73: 220-4.
10. Manterola C, Oberg C, Soto O *et al*: Estudio de viabilidad de escólices de quistes hidatídicos hepáticos humanos. Rev Chil Cir 2000; 52: 471-6.
11. Morris D, Dykes P, Marriner S *et al*: Albendazole: Objective Evidence of Response in Human Hydatid Disease. JAMA 1985; 253: 2053-7.
12. Laboratorio Merck. Introducción a la HPLC. Aplicación y práctica 1990; 3-50.
13. Zeugin T, Zysset T, Cotting J: Therapeutic monitoring of Albendazole: a high-performance liquid chromatography method. J Chromatogr B 1997; 703: 1-10.

- graphy method for determination of its active metabolite Albendazole sulfoxide. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 187-90.
14. García J, Bolás-Fernández F, Torrado J: Quantitative determination of Albendazole and its main metabolites in plasma. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 723: 265-71.
 15. Morris DL: Preoperative Albendazole therapy for hydatid cyst. *Br J Surg* 1987; 74: 805-6.
 16. Gil-Grande LA, Rodríguez-Caabeiro F, Prieto JG *et al*: Randomized controlled trial of efficacy of Albendazole in intraabdominal hydatid disease. *Lancet* 1993; 342: 1269-72.
 17. Aktan AO, Yalin R: Preoperative Albendazole treatment for liver hydatid disease decreases the viability of the cyst. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 877-9.