

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Uso de Albendazol como tratamiento de la equinococcosis. Toma de decisiones basadas en la validez interna y externa de un estudio concerniente*

Internal and external validity of a clinical trial reporting the use of albendazole for the treatment of hydatidosis

Drs. CARLOS MANTEROLA D.^{1,2}, SERGIO MATUS F.¹, SERGIO PLANA Z.¹, NATANIEL CLAROS B.¹,
GUSTAVO SEPÚLVEDA M.¹, MANUEL VIAL G.^{1,2}, VIVIANA PINEDA N.¹

¹Departamento de Cirugía, ²CIGES, Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencia,
Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de la Equinococcosis es quirúrgico. El estudio de Keshmiri plantea el uso de albendazol como alternativa. El objetivo de este estudio es determinar validez interna y externa del estudio de Keshmiri. **Material y método:** Se aplicaron 4 instrumentos que valoran diferentes ámbitos metodológicos al estudio de Keshmiri. Se realizó lectura crítica; se analizó calidad metodológica, validez interna y externa con 3 instrumentos: MINCIR, CONSORT y SIGN. Estos, fueron aplicados por 7 investigadores con formación en epidemiología clínica. **Resultados:** La guía de lectura permitió verificar carencia de objetivo específico, asignación aleatoria y enmascaramiento mal definido. Los pacientes no fueron considerados hasta el final del estudio (hubo pérdida de 22,7% de pacientes en la rama del fármaco y de 42,8% de pacientes en la rama placebo). La escala MINCIR permitió identificar un ensayo clínico, con enmascaramiento, secuencia de aleatorización no clara, sin cálculo del tamaño de la muestra y objetivos vagos. CONSORT permitió comprobar carencia de hipótesis de trabajo y objetivos específicos; no identificación de variable primaria y tamaño de muestra, ambigüedades del proceso de aleatorización, enmascaramiento poco claro, ausencia de ajuste estadístico y omisión de análisis de subgrupos. SIGN permitió objetivar los mismos problemas antes descritos. **Conclusión:** Los instrumentos aplicados, pusieron en evidencia falencias metodológicas que objetan la validez interna y externa del estudio. La adopción de este protocolo debe observarse con precaución.

PALABRAS CLAVE: *Echinococcosis, quiste hídático, quimioterapia, metodología de investigación, estudios metodológicos, medicina basada en la evidencia.*

SUMMARY

Background: Classic treatment of echinococcosis is surgery. The study of Keshmiri raises the use of albendazole as an alternative. **Aim:** To determine internal and external validity of the Keshmiri study. **Material and methods:** Four instruments that assess methodological quality, were applied to the manus-

*Recibido el 14 de Agosto de 2007 y aceptado para publicación el 11 de Septiembre de 2007.

Correspondencia: Dr. Carlos Manterola D.
Casilla 54-D, Temuco, Chile.
Fax: 45-325761
e-mail: cmantero@ufro.cl

cript. A critical reading was done and the internal and external validity of the methodological quality was analyzed with three scales: Methodology and Research in Surgery (MINCIR), Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) and Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Guides and scales were applied by 7 researchers with training in clinical epidemiology. *Results:* The Keshmiri study has not a specific objective. The method used for random assignment is not described and not all patients were assessed at the end of the study due to a loss form follow up of 23% of patients in drug branch and 43% in the placebo branch. MINCIR scale identified a blinded randomized clinical trial, with an unclear randomized sequence, without sample size estimation and vague objectives. CONSORT proved the lack of working hypothesis and specific objectives as well as an absence of identification of the primary variable, absence of sample size calculation, ambiguities in the randomization process, absence of statistical adjustment and the omission of a subgroup analysis. SIGN verified the same methodological errors. *Conclusions:* The applied instruments found methodological deficiencies that jeopardize the internal and external validity of the study.

KEY WORDS: *Echinococcosis, Hepatic Echinococcosis, Hepatic Hydatid Cyst, Albendazole (MeSH), Albendazole/therapeutic use (MeSH), Methodological studies (Multi), Methodological study (Multi), Evidence-Based Medicine (MeSH).*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección de la hidatidosis hepática (HH) es la cirugía, existiendo una diversidad de variantes^{1,2}. Por otro lado, se ha utilizado la coadyuvancia y el tratamiento exclusivo con fármacos antihelmínticos como Albendazol^{3,4} y la punción aspirativa e inyección y reaspiración (PAIR)⁵, asociado o no al uso de albendazol.

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, lo que provoca la inhibición de la formación de microtúbulos helmínticos. Como resultado de esto, el parásito se inmoviliza y muere⁶. Los esquemas terapéuticos utilizados son diversos en dosificación, duración y administración. Se ha utilizado en el pre y postoperatorio, durante días o meses⁵⁻⁷; sin embargo, su eficacia y utilidad no gozan aún de sólido soporte científico⁸. Más aún, su efectividad no supera el 30%; su uso se ha asociado a reacciones adversas hasta en el 20% de los casos, y a recurrencia de la enfermedad después de dos años del tratamiento^{7,9}.

A pesar de lo antes expuesto, el albendazol se utiliza en forma rutinaria en múltiples centros sanitarios y con cierta frecuencia suelen publicarse artículos que avalan su indicación, al menos desde la perspectiva clínica. Un ejemplo de ello es un ensayo clínico con asignación aleatoria (ECA) publicado por Keshmiri¹⁰; que es uno de los tantos existentes relacionados con el tema que presenta resultados alentadores.

El objetivo de este estudio es determinar la

calidad metodológica, validez interna y externa del artículo de Keshmiri¹⁰.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó lectura crítica del artículo de Keshmiri¹⁰, aplicando una guía de usuario para artículos de terapia¹¹. Se analizó calidad metodológica con 3 instrumentos; uno validado para determinar calidad metodológica de estudios de tratamiento (MINCIR)^{12,13} y dos utilizados para analizar ECA, uno del grupo CONSORT y otro del Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)^{14,15}.

La guía de lectura es una forma rápida y concreta de conocer la validez interna y externa de un estudio. Consta de 3 ítems: el primero, contiene preguntas de «eliminación y detalle» que permiten valorar la validez interna; de tal forma que si el artículo no permite dar respuestas adecuadas a las preguntas de «eliminación», no se aconseja continuar la lectura del mismo. El segundo ítem, se relaciona con la calidad y cuantificación de los resultados; y el tercero, con la reproducibilidad de los mismos¹¹.

El sistema de puntuación MINCIR, está compuesto por 3 ítems: el primero, relacionado con el diseño del estudio; el segundo, con el tamaño de la población estudiada; y el tercero, con la descripción de la metodología empleada. De esta forma, se genera una puntuación que puede fluctuar entre 6 y 36 puntos, asignando 6 puntos al estudio de menor calidad metodológica y 36 puntos al de mejor calidad metodológica, con un punto de corte de 18 puntos para dicotomizar el constructo «calidad metodológica»^{12,13}.

El sistema CONSORT es una propuesta de

cómo se debe reportar un ECA. Consta de 5 dominios (Título y resumen, introducción, métodos, resultados y discusión) que incluyen 22 ítems, en los que se evalúa la descripción de una serie de variables relevantes e inherentes a un ECA¹⁴.

La propuesta SIGN, valora 4 dominios (calidad metodológica, evaluación global de calidad, descripción del estudio y resultados) que contienen 15 ítems, en los que se valoran parámetros fundamentales de un ECA¹⁵.

La aplicación de estos instrumentos fue realizada de forma independiente por cinco investigadores (CM, SM, SP, NC y GS), con formación en análisis crítico de literatura biomédica (ACLB) y epidemiología clínica (EC). Con posterioridad, fueron discutidos en sesiones de trabajo, resolviendo por consenso situaciones en las que se generaron diferencias. Una vez obtenidos los documentos definitivos por parte del grupo de trabajo, y con el objeto de validar los resultados, se solicitó evaluación externa a investigadores independientes (VP, MV), con formación en ACLB y EC. Los resultados de estas evaluaciones fueron contrastadas con los documentos previamente generados y las diferencias consensuadas en reuniones de trabajo.

RESULTADOS

I. APLICACIÓN DE LA GUÍA DE LECTURA CRÍTICA.

A. ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

Preguntas de eliminación.

1. *¿Se orienta el artículo a una pregunta claramente definida?*

No se puede decir. La intervención está descrita, pero no se define población y resultados considerados. El resultado mencionado fue «efecto del albendazol sobre la enfermedad hidatídica» ¿reducción de tamaño, de número?, ¿eliminación de quistes?

2. *¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?*

Sí. Fue en bloques; de cada tres sujetos, dos recibieron albendazol y uno placebo. No se precisa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta hasta el final del estudio.

3. *¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes?*

No. Los sujetos fueron analizados en los grupos a los que fueron asignados, pero el seguimiento de 6 meses sólo se completó en 21 sujetos (17 del grupo de albendazol y 4 del grupo placebo).

Hubo 8 pérdidas. Esta situación afecta la validez interna del estudio.

Hasta esta etapa de la lectura se considera que el artículo no supera las preguntas de eliminación, por ende, desde el punto de vista ACLB no valdría la pena seguir adelante.

Preguntas de detalle.

1. *¿Estuvieron los pacientes, el personal de salud y el personal involucrado en el estudio enmascarados respecto del tratamiento?*

Sí. Pacientes, investigadores y evaluadores estuvieron enmascarados.

2. *Los grupos en estudio ¿eran similares al inicio del estudio?*

Sí. Son similares en edad, género, número de quistes y volumen promedio de los mismos.

3. *Aparte de la intervención en estudio ¿los grupos fueron tratados en forma similar?*

Sí. No se mencionan terapias distintas en los grupos.

B. ¿CUÁLES FUERON LOS RESULTADOS?

1. *¿Cuál fue la magnitud del efecto?*

No es posible identificar un resultado principal. No se explicita cómo se llevó a cabo el cálculo de la muestra.

2. *¿Cuán precisa fue la estimación del efecto?*

No hay cálculo de intervalos de confianza que indiquen la precisión del efecto.

C. ¿ME AYUDARÁN ÉSTOS RESULTADOS EN EL CUIDADO DE MIS PACIENTES?

1. *¿Los resultados pueden ser aplicados en el cuidado de mis pacientes?*

No. Los pacientes en estudio difieren de los observados en nuestra realidad en la que atendemos (pacientes con lesiones de gran diámetro y complicaciones evolutivas).

2. *¿Se consideraron todos los resultados de importancia clínica?*

No. El seguimiento es breve. No se mencionan otros resultados de interés.

3. *¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costos del tratamiento?*

No. No creemos que los beneficios justifiquen riesgos y costos.

II. APLICACIÓN DEL ESCORE MINCIR

Diseño. Es un ECA con enmascaramiento. Se asignaron 9 puntos.

Población. Se estudio una población de 29 sujetos, sin justificación del tamaño de la muestra. Se asignó 1 punto.

Metodología. Se plantean objetivos vagos: «evaluar el efecto del albendazol sobre el quiste hidatídico» (2 puntos); se menciona pero no se justifica el diseño empleado: «29 pacientes con quiste hidatídico fueron ingresados a un ECA doble ciego» (2 puntos). Se describen criterios de inclusión: «se incluyeron pacientes con quistes múltiples inoperables o que rehusaron la cirugía» y de exclusión: «embarazadas o en período de lactancia o tener problemas hepáticos o renales» (3 puntos). No se justifica la muestra (1 punto). Se asignaron 8 puntos.

La sumatoria fue de 18 puntos.

III. APLICACIÓN DE PAUTA DE EVALUACIÓN CONSORT

TÍTULO Y RESUMEN

1. *¿Se describe si los participantes fueron asignados a intervenciones?, o ¿permite el título del artículo identificar al estudio como un ECA?*

No. Sólo en el resumen se menciona que se trata de un estudio de tipo aleatorio y doble ciego. Este antecedente debería quedar explícito en el título del artículo.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

2. *¿Se describen antecedentes científicos y motivo principal de la investigación?*

Sí. Se mencionan aspectos clínicos y epidemiológicos de la enfermedad, del tratamiento quirúrgico y tratamientos alternativos.

MÉTODOS

3. *De los participantes ¿Se describen criterios de elegibilidad y escenarios donde se realizó el estudio?*

Sí. Se mencionan criterios de inclusión y exclusión. Respecto del escenario, se puede deducir de información que se entrega sólo en el resumen.

4. *Intervenciones ¿Se describen las intervenciones aplicadas a cada grupo y cómo y cuándo fueron éstas empleadas?*

Sí. Se precisan (albendazol vs. placebo), dosis y periodicidad de las mismas.

5. *Objetivos e hipótesis ¿Se describen objetivos específicos e hipótesis?*

No. No existe objetivo, hipótesis ni pregunta de investigación concretos.

6. *Variable resultado ¿Se describen variables de resultado primaria y secundaria; se menciona como se pretende realizar las mediciones correspondientes?*

No se puede decir. Se reportan tres variables de respuesta («respuesta a tratamiento», «cambios morfológicos» y «reducción de tamaño del quiste»). La primera de ellas se categorizó en 4 grupos, basados en las escalas de MORRIS¹⁶ y CAREMANI¹⁷. Sin embargo la escala de Caremani carece de validez y confiabilidad y divide a los sujetos en 3 grupos contrastando con el estudio de Keshmiri¹⁰ que los divide en 4 grupos. El artículo de Morris¹⁶ que se da como referencia para la escala de Caremani, no presenta ningún tipo de escala y sólo es un reporte de 4 casos.

7. *Tamaño de la muestra ¿Se describe cómo fue calculado; y se menciona si se realizó algún análisis interino?*

No. No se reporta estimación de la muestra ni análisis interino.

8. *Aleatorización. Secuencia de generación. ¿Se describe el método utilizado para determinar la secuencia?*

Sí. Fue en bloque, no consignándose la secuencia utilizada.

9. *Aleatorización. Asignación de ocultamiento. ¿Se describe el método utilizado para la determinar la secuencia de ocultamiento, clarificando como se ocultó la secuencia mientras la intervención era asignada?*

No. No se menciona la asignación ni su proceso.

10. *Aleatorización. Implementación. ¿Se describe quien generó la secuencia de asignación, enroló a los participantes, y asignó los participantes a cada grupo?*

No. No se menciona quién generó, enroló ni asignó.

11. *Enmascaramiento. ¿Se describe el mecanismo de enmascaramiento y cómo fue evaluado?*

No. Se describe triple enmascaramiento: paciente, investigadores y evaluadores; no así el mecanismo ni su evaluación.

12. *Métodos estadísticos. ¿Se describen métodos estadísticos utilizados para la comparación de grupos en relación a la variable resultado, métodos para análisis adicionales como análisis de subgrupos y ajustes?*

Sí. Se utilizó análisis bivariado para variables categóricas y análisis de regresión.

RESULTADOS

13. *Flujo de participantes. ¿Se describe el flujo de participantes según su estado (se recomienda un diagrama)?*

No. El flujo de participantes es impreciso y no existe diagrama de flujos. Este fue generado por el grupo de investigación (Figura 1).

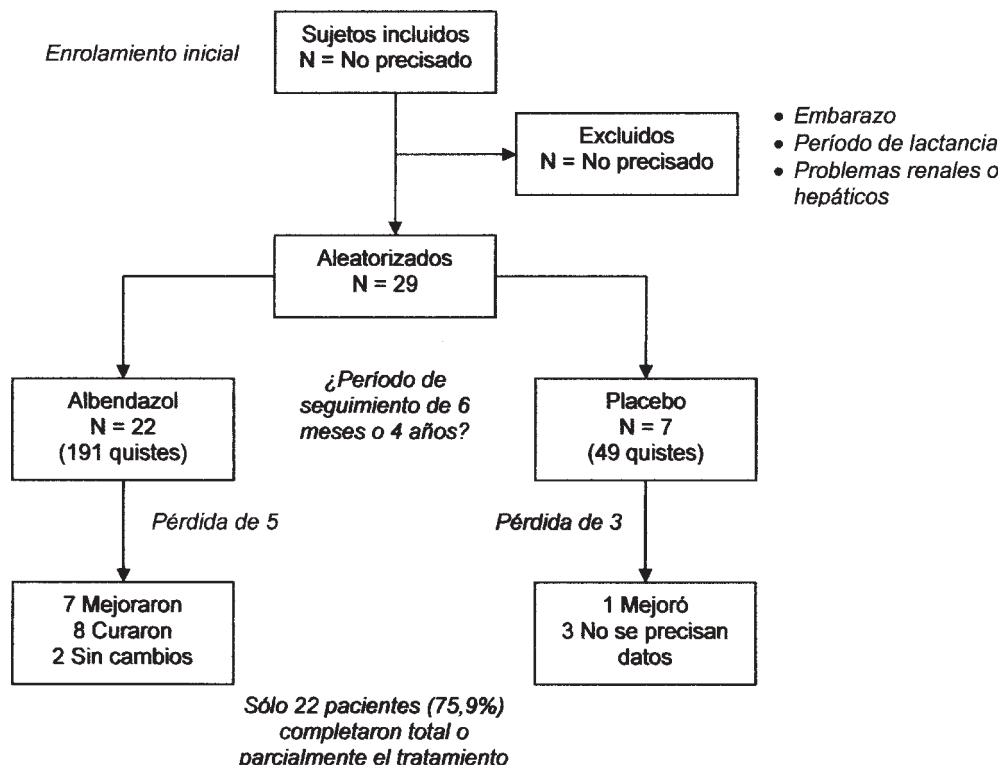


Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes del estudio, realizado a partir de los datos extraídos del artículo original¹⁰.

14. Reclutamiento ¿Se describen datos definiendo los períodos de reclutamiento y seguimiento?

Sí. El reclutamiento se realizó entre 1994 y 1995; y el seguimiento a 6 meses.

15. Datos basales ¿Se describen las características demográficas y clínicas de los sujetos de cada grupo?

Sí. Aparecen en la Tabla N°1 del artículo¹⁰.

16. Números analizados ¿Se describe el número de participantes analizados en cada grupo, incluyendo análisis con «intención de tratar»?

No. Se desconoce si fueron analizados en los grupos correspondientes los 8 sujetos perdidos y no se reporta análisis con intención a tratar.

17. Resultados y estimación ¿Se resumen los resultados obtenidos para las variables resultado, el tamaño del efecto y su precisión?

Sí. Se describen resultados, pero no hay determinación de la magnitud del efecto ni su precisión. Sólo se consignan diferencias de proporciones y p. No se recurre a estadísticas como cálculos de riesgo y Número Necesario a Tratar/Dañar.

18. Análisis adicionales ¿Se describe otro tipo de análisis realizados?

Sí. Se describe análisis de correlación y regresión entre subgrupos de quistes, cuyas conclusiones se ven afectadas por las pérdidas de seguimiento. No hay mención de ajustes estadísticos por otras variables.

19. Eventos adversos ¿Se describen todos los efectos adversos ocurridos en ambos grupos?

No. Se mencionan efectos adversos sin identificación del grupo al que pertenecían los pacientes.

DISCUSION

20. Interpretación ¿Se realiza una interpretación de los resultados tomando en cuenta la hipótesis, fuentes de potenciales sesgos y riesgos asociados a la multiplicidad de análisis y resultados?

No. No se considera la interpretación de hipótesis ni fuentes de potenciales sesgos.

21. Generalización ¿Se considera la validez externa de los resultados obtenidos en el estudio?

No. Es cuestionable por las características de la población estudiada (sujetos con múltiples quistes y fuera del «alcance quirúrgico»), muy distintos a nuestra población.

22. Evidencia global ¿Se realiza una interpretación de los resultados obtenidos en el contexto de la evidencia disponible?

No. Sólo se realiza una escueta discusión de los resultados obtenidos y una comparación con otros estudios similares sin una interpretación de éstos a la luz de la evidencia disponible.

IV. APLICACIÓN DE LA PROPUESTA DE VALIDEZ SIGN

1. CALIDAD METODOLÓGICA

a). La distribución ¿fue aleatoria? ¿De qué forma?

Reportado parcialmente. Se utilizaron bloques. No hay detalles de su ejecución.

b). Hubo un encubrimiento de la asignación adecuado? ¿De qué forma?

No reportado.

c). Se mantuvieron enmascarados los investigadores, los participantes o los evaluadores de los resultados?

Reportado parcialmente. Pacientes, investigadores y evaluadores; sin embargo no se detalla cómo.

d). Los grupos eran similares al inicio del estudio?

Reportado adecuadamente. Tabla 1 del estudio¹⁰.

e). Se hizo un seguimiento completo de todos los participantes? ¿Los participantes fueron analizados en el grupo al que habían sido inicialmente aleatorizados?

Reportado parcialmente. Los sujetos fueron analizados en los grupos a los que fueron asignados, pero el seguimiento de 6 meses sólo se completó en 21 sujetos.

2. EVALUACIÓN GLOBAL DE LA CALIDAD

a). Hasta que punto el estudio minimizó el sesgo? (Puntúa ++, +, ó -)

Califica (+). Hubo asignación aleatoria y enmascaramiento. No se detalla secuencia ni cálculo de muestra. Sólo se mide reducción de tamaño de los quistes y los resultados no consideran las pérdidas de sujetos.

b). Comentarios (fuentes de financiación)

No se hace referencia a fuentes de financiamiento.

3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

a). Cuántos participantes se incluyeron en el estudio.

Se incluyeron 2 grupos, uno de intervención (n=22) con 5 pérdidas y uno de comparación (n=7) con 3 pérdidas.

b). Cuáles son las principales características de los participantes?

Grupo de intervención: Edad promedio de 41,4±15,9 años; 100 % género masculino. Grupo control: Edad promedio de 35,4±18,3 años; 75 % género masculino. No hubo estratificación por pacientes, sólo por quistes.

c). ¿Qué intervención se evalúa en el estudio?

Administración de albendazol.

d). ¿Durante cuánto tiempo se siguen a los participantes en el estudio?

Seguimiento de 6 meses.

e). ¿Que variables de resultado se miden en el estudio?

No se especifica un resultado principal. Se midieron variables respuesta a tratamiento definidas como: Curado, mejorado, sin cambios y empeorado; cambios morfológicos; y, reducción de tamaño del quiste.

f). ¿Que tamaño muestral se calcula para el estudio?

No hay cálculo de muestra.

4. RESULTADOS

a). Análisis estadístico.

Se describen resultados, pero no hay determinación de la magnitud del efecto ni su precisión. Sólo se consignan diferencias y p.

b). Variable resultado.

La respuesta al tratamiento (intervención/comparador) fue: Empeoraron (8,7 % vs. 35,5 %), sin cambios (13,4 % vs. 51,6 %), mejoraron (68,0 % vs. 12,9 %) y curaron (9,9 % vs. 0,0 %).

DISCUSIÓN

La motivación de realizar este tipo de estudios es la de llamar la atención de los clínicos respecto de la toma de decisiones en salud y como esta puede ser influenciada por la falta de evaluación de la validez interna y externa de los estudios que muchas veces nos entusiasman con resultados alentadores.

Presentamos la experiencia en el campo de un tratamiento alternativo para pacientes con hidatidosis, de los cuales existe un gran número, pero gran parte de ellos de similares características al que ha sido analizado.

Verificamos carencia de validez interna justificada por la ausencia de un objetivo claro, ausencia de estimación de un tamaño de muestra, utilización de escalas de medición que carecen de estu-

dios de validez y confiabilidad^{16,17}, ausencia de análisis interino y de subgrupos; y, la importante pérdida de pacientes en el seguimiento, lo que implica la imposibilidad de llegar a una conclusión concreta y sustentable. Por otra parte, la forma en que se calculó el volumen quístico se basa en una fórmula matemática aplicable a esferas perfectas, situación que no aplica en éstas lesiones. Al evaluar la cuantificación de resultados, llama la atención que sólo se hace comparación de proporciones con valores de p sin calcular los indicadores de efecto apropiados para un ECA (riesgo relativo, número necesario a tratar o a dañar, etc.), ni la precisión del efecto (intervalos de confianza). Por otra parte, la validez externa es cuestionable debido a la forma de presentación de las lesiones, el escaso tiempo de seguimiento y ausencia de información relativa a los pacientes perdidos, lo que no permite verificar recurrencia y complicaciones a más largo plazo (evolución de la cavidad residual, crecimiento de la lesión después del período de seguimiento).

A modo de conclusión, se puede plantear que se aplicaron 4 instrumentos de evaluación, todos ellos de diferente concepción y que valoran distintos ámbitos de la metodología de un artículo. Todos, pusieron en evidencia falencias metodológicas similares que cuestionan la validez interna y externa del estudio, hecho que a su vez hace poner en duda la lógica de la aplicabilidad de este protocolo. Especialmente cuando por otro lado, existe evidencia suficiente que no respalda el uso de este tipo de tratamiento, basado en: la escasa concentración que se obtiene a nivel intraquístico, asociado a la nula diferencia en términos de viabilidad de escólices entre pacientes que reciben este fármaco y un grupo control⁸; la baja tasa de respuesta que oscila entre un 20% y un 30%; los efectos adversos que incluyen disfunción hepática, pancitopenia e incluso agranulocitosis⁷; lo que incrementa ostensiblemente los costos con una respuesta final que a la luz de lo analizado es al menos cuestionable.

A pesar de todo lo antes expuesto, existe una guía clínica de la OMS que sugiere el uso de quimioterapia en condiciones en que la enfermedad sea inoperable, cuando la cirugía o el PAIR no puedan ejecutarse, en casos de quistes muy numerosos y prevención de echinococcosis secundaria. No obstante ello, esto aún no ha sido consensuado y requiere de mayor evaluación, como por ejemplo la valoración de la validez y confiabilidad de los estudios que han aportado la evidencia disponible que es a través de la cual se siguen tomando decisiones sanitarias al respecto.

REFERENCIAS

1. Manterola C, Barroso M, Oberg C, Molina E, Vial M, Fernandez O. Surgical alternatives in the treatment of hepatic hydatidosis. *Bol Chil Parasitol* 1999; 54: 13-20.
2. Manterola C, Fernandez O, Muñoz S, Vial M, Losada H, Carrasco R, et al. Laparoscopic pericystectomy for liver hydatid cysts. *Surg Endosc* 2002;16: 521-524.
3. Saimot AG, Meulemans A, Cremieux Ac, Giovanangeli Md, Hay Jm, Delaitre B. et al. Albendazole as a potential treatment for human hydatidosis. *Lancet* 1983; 2: 652-656.
4. Franchi C, Di Vico B, Teggi A. Long-Term Evaluation of patients with hydatidosis treated with benzimidazole carbamates. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 304-309.
5. Marriner Se, Morris DI, Dickson B, Bogan Ja. Pharmacokinetics of albendazole in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 705-708.
6. Lacey E. Mode of action of benzimidazoles. *Parasitol today* 1990; 6: 112-115.
7. Saimot Ag. Medical treatment of liver hydatidosis. *World J Surg* 2001; 25: 15-20.
8. Manterola C, Vial M, Melo A, Oberg C, Fonseca F. Viability and fertility of human hepatic hydatid cysts. *World J Surg* 2006; 30: 227-232.
9. Choudhuri G, Prasad R, Tantry Bv, Sharma Mp, Tandon Rk. Poor response to long-term albendazole therapy of hydatid liver cysts. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 323-325.
10. Keshmiri M, Baharvahdat H, Fattahi Sh, Davachi B, Dabiri Rh, Baradaran H, Rajabzadeh F. Albendazole versus placebo in treatment of echinococcosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2001; 95: 190-194.
11. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H. Revisión crítica de la literatura para artículos de terapia. *Rev Chil Cir* 2004; 56: 604-609.
12. Manterola C, Pineda V, Vial M, Losada H, Muñoz S. Surgery for morbid obesity: Selection of operation based on evidence from literature review. *Obes Surg* 2005; 15:106-113.
13. Manterola C, Pineda V, Vial M. Open versus laparoscopic resection in non-complicated colon cancer. A systematic review. *Cir Esp* 2005; 78: 28-33.
14. Altman Dg, Schulz Kf, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al; Consort group (consolidated standards of reporting trials). The revised consort statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
15. Network., A.D.S.I.G., Sign 50: A guidelines developers' handbook. Edinburgh: Sign, 2004.
16. Morris DI, Dykes PW, Dickson B, Marriner SE, Bogan JA, Burrows FG. Albendazole in hydatid disease. *Br Med J* 1983; 286: 103-104.
17. Caremani M, Benci A, Maestrini R, Rossi G, Menchetti D. Abdominal cystic hydatid disease (Chd): Classification of sonographic appearance and response to treatment. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 491-500.