

# ESTADO ACTUAL DE LA QUIMIOTERAPIA DE LA HIDATIDOSIS <sup>1</sup>

William S. Kammerer <sup>2</sup> y Miguela V. Pérez Esandi <sup>3</sup>

*La hidatidosis sigue siendo una de las enfermedades parasitarias para las cuales no existe una quimioterapia adecuada. Ahora bien, el desarrollo de programas de estudio de drogas en animales de laboratorio proporciona un medio rápido, eficiente y económico para ensayar compuestos potencialmente eficaces.*

## Introducción

Desde que se procedió al examen más reciente de la quimioterapia de la hidatidosis (1-3), el desarrollo de modelos de infección hidatídica en animales de laboratorio (4-8) ha permitido diseñar programas en gran escala de evaluación de medicamentos. Antes, los ensayos de drogas potencialmente útiles se llevaban a cabo *in vitro*, o en costosos experimentos, en pequeña escala, practicados en seres humanos o en animales domésticos.

Las dificultades inherentes a la ejecución de ensayos clínicos en seres humanos limitan de manera considerable la utilidad de este método. Las pruebas *in vitro* son útiles, en teoría, para identificar compuestos potencialmente efectivos. Sin embargo, la extrapolación de los resultados a la situación actual *in vivo* sigue siendo incierta sobre todo debido a la falta de conocimientos básicos con respecto al metabolismo y características de permeabilidad de la membrana del quiste hidatídico.

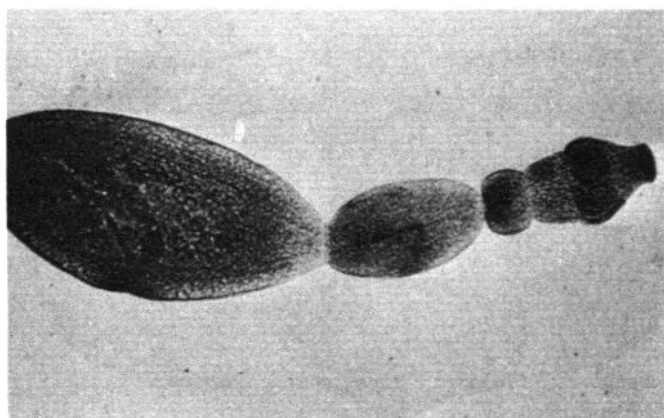
Este trabajo señala algunos de los problemas que surgen en la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos reali-

zados hasta la fecha en seres humanos, y examina la marcha de los programas de evaluación de drogas en animales de laboratorio.

## Ensayos en seres humanos

Varios intentos de esterilizar o curar los quistes hidatídicos con radioterapia solo han tenido un éxito limitado (1, 9). Además, debido al tamaño de los quistes, y a que con frecuencia son muy numerosos, cabe dudar de que la radioterapia en realidad resulte útil.

La justificación teórica del "tratamiento biológico" para la hidatidosis y los resultados de los ensayos clínicos del mismo hace poco han sido objeto de una evaluación global (10, 11). Como se ha señalado, no se ha demostrado aún con hechos experi-

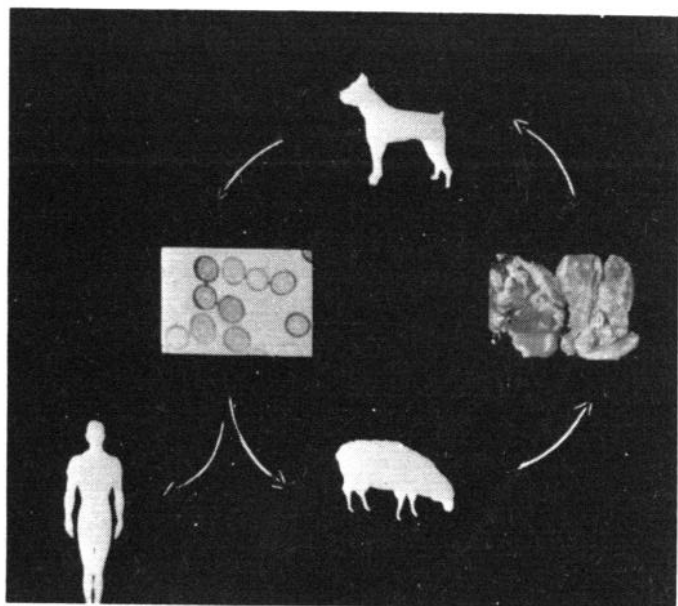


Estos gusanos intestinales adultos, *Echinococcus granulosus*, pueden infectar al perro y a otros *Canidae*. Sus larvas pueden originar casos humanos de hidatidosis, con formación de grandes quistes intestinales y a veces consecuencias mortales.

<sup>1</sup> Este artículo aparece también en inglés en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 7, No. 3, 1973.

<sup>2</sup> Anteriormente parasitólogo del Centro Panamericano de Zoonosis, Organización Panamericana de la Salud, Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina; actual profesor de medicina del Centro Médico Hershey, Escuela de Medicina de la Universidad del Estado de Pensilvania, EUA.

<sup>3</sup> Centro Panamericano de Zoonosis, Organización Panamericana de la Salud, Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina.



El ciclo biológico perro-oveja-perro del *Echinococcus granulosus*. El otro agente de la hidatidosis, *E. multilocularis*, se mantiene comúnmente con un ciclo zorra-ratón campestre-zorra.

mentales o clínicos la eficacia de este tratamiento.

Las tentativas esporádicas de establecer una quimioterapia eficaz de la enfermedad hidatídica durante los últimos 50 años (12-15), no han obtenido resultados satisfactorios salvo en los casos examinados a continuación.

En 1951, Cuervo García (16) introdujo el aceite de timol yodado para la quimioterapia de la hidatidosis pulmonar y hepática, y atribuyó a este compuesto la "cura" de 12 pacientes que recibieron el tratamiento. Sin embargo, en un examen crítico de este trabajo difícilmente se asociarán los resultados observados con el tratamiento prescrito. Este estudio carecía de testigos simultáneos; en la selección de los pacientes hubo tendencia hacia los que probablemente presentaban una respuesta muy espectacular del huésped y la observación ulterior de los pacientes fue de una breve duración uniforme. Además, debido a la escasa información fidedigna de que se dispone sobre la evolución natural de la enfermedad en todas sus formas y etapas, es posible llegar a la conclusión de que los resultados obtenidos por Cuervo García representan simplemente esa evolu-

ción natural. Los mismos comentarios pueden formularse acerca de otras comunicaciones subsiguientes sobre pruebas clínicas (17-21) relativas a la eficacia del aceite de timol yodado.

Con fecha más reciente, Panaitesco (22) ha sugerido un tratamiento prolongado con paludrina para prevenir y tratar la hidatidosis secundaria. De nuevo, la falta de testigos no permite determinar con facilidad una relación de causa y efecto entre el tratamiento empleado y los resultados observados. Así mismo, como en el caso anterior, en ausencia de criterios objetivos es imposible afirmar con certeza que los pacientes de Panaitesco en realidad se curaron. Por ejemplo, la frecuencia con la cual se desarrolla la hidatidosis secundaria, cuando se desparrama el contenido del quiste durante la intervención quirúrgica, es variable. El 18% de los pacientes que Panaitesco trató con paludrina y observó durante dos o más años, permaneció infectado. Schiller (23), por otra parte, informó de una incidencia de hidatidosis secundaria de 30% en pacientes que no recibieron ningún tratamiento después de derramarse el contenido del quiste durante la intervención quirúrgica y que fueron observados durante cinco o más años. Estos resultados no indican una diferencia estadísticamente significativa ( $P > 0.40$ ).

#### Ensayos en animales de laboratorio

Tanto el diseño como la interpretación de los resultados de los programas de evaluación de la eficacia de drogas en animales de laboratorio han sido más fáciles porque incluyen sin dificultad animales testigo, existen criterios objetivos para juzgar la eficacia de la droga en la necropsia, y ha sido bien estudiada la evolución natural de la infección en modelos animales de laboratorio (7, 8). Hasta la fecha se han publicado los resultados de ensayos en que se utilizaron 36 compuestos diferentes. En el cuadro 1

CUADRO 1.—Drogas notificadas como activas contra la hidatidosis en animales de experimento.

| Especie equitocóica      | Droga y referencia                            | Dosificación   | Número de animales | Especie | Edad de la infección <sup>a</sup> | Sacrificio <sup>b</sup> | Resultados  |
|--------------------------|---|--|--------------------|---------|-----------------------------------|-------------------------|---|
| <i>E. granulosus</i>     | Timol (16)                                    | 30 mg/kg, vía intramuscular; días alternos durante 3 meses         | 1                  | Ovejas  | Meses                             | Ovejas:                 | Desaparición del quiste.  |
|                          |   |  | 1                  | Conejos |                                   | Conejos:                | Quiste convertido en nódulo indurado (sin testigos).  |
| <i>E. granulosus</i>     | Quinacrina (26)                               | 1 cc de una solución al 1/1000, intraperitoneal una sola vez       | 20                 | Ratones | 1/2 hora                          | 6 meses                 | Número significativamente menor de quistes en los animales tratados pero igual porcentaje de animales infectados en los tratados y en los testigos. |
| <i>E. granulosus</i>     | Rivanol (26)<br>(3:9 diamino-7-etoxiacridina) | 1 cc de una solución al 1/1000, intraperitoneal, una sola vez      | 20                 | Ratones | 1/2 hora                          | 6 meses                 | Número significativamente menor de quistes en los ratones tratados y de individuos infectados, en comparación con los testigos.                     |
| <i>E. multilocularis</i> | Lucantona (24)                                | 100 mg/kg, vía subcutánea, 2 veces por semana, durante 7 semanas   | 50                 | Ratones | 1 semana                          | 1 semana                | En los ratones tratados el peso de los quistes era el 40% del correspondiente a los testigos.   |
| <i>E. multilocularis</i> | Ciclofosfamida (24)                           | 200 mg/kg, vía subcutánea, una sola vez                            | 91                 | Ratones | 1 semana                          | 6-12 semanas            | El peso de los quistes en los ratones tratados era solo el 20% del correspondiente a los testigos.  |
| <i>E. multilocularis</i> | Dactinomicina (25)                            | 0.35 mg/kg, vía intravenosa, una vez por semana, durante 5 semanas | 40                 | Ratones | 1 semana                          | 1 semana                | El peso de los quistes de ratones tratados era solo el 60% del correspondiente a los testigos.  |

<sup>a</sup> Al comenzar el tratamiento.<sup>b</sup> Tiempo transcurrido entre la terminación del tratamiento y el sacrificio.

CUADRO 2—Resultados negativos de experiencias realizadas en ratones, que no concuerdan con los del cuadro 1. (Los resultados negativos indican que no existe diferencia estadísticamente significativa con el número de animales infectados o en el tamaño o peso de los quistes en animales tratados con respecto a los grupos feštígo).

| Especie equinócica       | Droga y referencia  | Dosis  | No. de animales | Edad de la infección <sup>a</sup> | Sacrificio <sup>b</sup> |
|--------------------------|---------------------|--|-----------------|-----------------------------------|-------------------------|
| <i>E. granulosus</i>     | Timol (3,28)        | 50 mg/kg, en aceite yodado al 1%, día por medio, 12 inyecciones vía intramuscular en días alternos | 20              | 1/2 hora                          | 3 meses                 |
| <i>E. granulosus</i>     |                     | 64 mg/kg en aceite yodado al 1%, vía oral 4 veces por semana, durante 2 semanas                    | 6               | 4 meses                           | 2 meses                 |
| <i>E. granulosus</i>     | Paludrina (28)      | 5 mg/kg, 5 veces por semana, p.o. durante 6 semanas  | 10              | 2 días                            | 3 meses                 |
| <i>E. granulosus</i>     | Ciclofosfamida (26) | 200 mg/kg; una inyección intraperitoneal diaria durante 3 días                                     | 20              | 1/2 hora                          | 6 meses                 |
| <i>E. granulosus</i>     | Lucantona (34)      | 0.3 mg, 2 veces por semana, vía subcutánea durante 2 meses   | 8               | 1 mes                             | 2 meses                 |
| <i>E. multilocularis</i> | Quinacrina (24)     | 100 mg/kg, 2 veces por semana, vía subcutánea durante 6 semanas                                    | 25              | 1 semana                          | 1 semana                |

<sup>a</sup> A1 comenzar el tratamiento.

<sup>b</sup> Tiempo transcurrido entre la terminación del tratamiento y el sacrificio.

se resumen los resultados de los ensayos en que la droga se consideró eficaz. Además, en una revisión de su trabajo, Lukashenko (27) da cuenta de que varios derivados de la acridina (por ejemplo, 2-metoxi-6-cloro-9-amino y 2 metoxi-6-cloro-metilaminoacridina) resultaron eficaces tanto *in vitro* como *in vivo*, pero los detalles del tratamiento y el criterio aplicado para evaluar el efecto de la droga *in vivo*, no están especificados.

Debe tenerse en cuenta que otros investigadores han informado de resultados contradictorios con respecto al empleo de aceite de timol, ciclofosfamida, quinacrina y paludrina (cuadro 2). Los resultados obtenidos con los compuestos restantes (rivanol, lucantona y dactinomicina) no han sido todavía confirmados. En el caso de que estos se confirmaran, habría que establecer primero las curvas de respuesta a la droga y se debería proceder a ensayos en animales de laboratorio y domésticos con infección hidatídica primaria y secundaria, de diferentes edades, antes de considerar cualquier tratamiento experimental en seres humanos. De manera similar podrían estudiarse sustancias análogas a los compuestos activos para tratar de identificar compuestos más activos pero menos tóxicos.

Las drogas consideradas como ineficaces en infecciones de animales de laboratorio, son las siguientes: arsenobenzol (29), kamala (30), prednisolona (31), tiabendazol (32), neosalvarsán (32), cloroquina, mercaptosuccinato de sodio y antimonio, neguvón y tiguvón (24), trimetoprim, primetamina, metronidazol, dietilcarbamasina, hicantona, colchicina, Hoechst S-201 y S-616 (esquistosomicidas experimentales), hidroxiourea, vincristina y vinblastina (25), 6-mercaptopurina (26), violeta de genciana, anfotericina B, griseofulvina y clorhidrato de emetina (3), astiban y endoxan (34).

## Conclusiones

Hasta la fecha el único tratamiento que existe para la hidatidosis humana es el quirúrgico. Sin embargo, muchos pacientes son inoperables a causa de la extensión de la enfermedad, mientras que otros no pueden ser sometidos a tratamiento quirúrgico debido a contraindicaciones médicas. Además, la extirpación quirúrgica de quistes hidatídicos es un procedimiento costoso, prolongado y no exento de peligro aun en manos muy expertas. Al mismo tiempo, gracias a las encuestas epidemiológicas y campañas nacionales de control, y al mejoramiento de las técnicas de diagnóstico, existe una mayor conciencia del problema con el consecuente aumento de los pacientes que acuden a los consultorios médicos. Es evidente que una quimioterapia efectiva encontraría una aplicación inmediata.

## Resumen

Hay razones suficientes para creer que si se descubriera una quimioterapia eficaz para la hidatidosis, se encontraría aplicación inmediata. Entre otros motivos hay que señalar que en la actualidad no hay ningún remedio fidedigno contra la hidatidosis salvo la cirugía, las técnicas de diagnóstico han mejorado recientemente, y se observa una conciencia cada vez mayor de la enfermedad a consecuencia de las encuestas epidemiológicas y las campañas nacionales de control.

Las primeras actividades encaminadas a ensayar los efectos de los medicamentos sobre la enfermedad se limitaron a experimentos en pequeña escala realizados en seres humanos y animales domésticos. Sin embargo, los recientes trabajos efectuados con modelos de animales de laboratorio han permitido llevar a cabo programas en gran escala de estudios de medicamentos. Este artículo examina los resultados obtenidos en experimentos en que se ensayaron más de 30 compuestos. □

## REFERENCIAS

- (1) Lippi, M. "La terapia medica della echinococcosi dell'uomo". *Arch Ital Sci Med Trop Parasit* 38:138-141, 1957.
- (2) Lupascu, Gh. y Panaitesco, D. *Hidaticoză*. Editura Academici Republici Romania, Bucarest, 1968, pág. 213-222.
- (3) Sorice, F.; Pauluzzi, S.; Castagnari, L., y Serra, P. "L'idatidiosi sperimentale. II. Azione del timolo, del violetto di genciana, del chlorhidrato di emetina, dell'anfoterina B e della griseofulvina nei confronti dell'infestazione endoperitoneale del topino con scolici de *Echinococcus granulosus*". *Clin Terap* 31:407-417, 1964.
- (4) Lubinsky, G. "Growth of the Vegetatively Propagated Strain of Larval *Echinococcus multilocularis* in Some Strains of Jackson Mice and in Their Hybrids". *Canad J Zool* 42:1099-1113, 1964.
- (5) Schwabe, C. W.; Kilejian, A., y Lainas, G. "The Propagation of Secondary Cysts of *Echinococcus granulosus* in the Mongolian Jird, *Meriones unguiculatus*". *J Parasit* 56:80-83, 1970.
- (6) Williams, J. F. y Colli, Christina W. "Primary Cystic Infection with *Echinococcus granulosus* and *Taenia hydatigena* in *Meriones unguiculatus*". *J Parasit* 56:509-513, 1970.
- (7) Heath, D. D. "The Development of *Echinococcus granulosus* Larvae in Laboratory Animals". *Parasitology* 60:449-456, 1970.
- (8) Colli, Cristina W. y Schantz, P. M. "Estudio y desarrollo de modelos experimentales de infección con huevos de *Echinococcus granulosus* en roedores de laboratorio". Trabajo presentado en el X Congreso Internacional de Hidatidosis, Arequipa, Perú, 23-27 octubre, 1972.
- (9) Dorrance, G. M. y Bransfield, J. W. "The Evaluation of the Surgical Treatment of Recurrent Echinococci Cysts of the Liver Followed By Deep X-ray Therapy". *Amer J Trop Med Hyg* 27:77, 1947.
- (10) Varela-Díaz, V. M. "Aspectos inmunológicos del tratamiento biológico de la hidatidosis". Trabajo presentado en el X Congreso Internacional de Hidatidosis, Arequipa, Perú, 23-27 octubre, 1972.
- (11) Marchevsky, N. "Revisión de la literatura sobre tratamiento biológico de la hidatidosis". Trabajo presentado en el X Congreso Internacional de Hidatidosis, Arequipa, Perú, 23-27 octubre, 1972.
- (12) Fairley, N. H. "A Note on the Failure of Tartar Emetic in the Treatment of Two Cases of Hydatid Disease". *Med J Australia*, 1:94-96, 1922.
- (13) Cawston, F. G. "Antimony in the Treatment of Lepers and Hydatid Disease". *J Trop Med Hyg* 25:27-28, 1922.
- (14) Devé, F. "A propos du traitement de l'échinococcose par l'emetique". *Ann Parasitol* 8:566-568, 1930.
- (15) Kolbé, C. G. "Stérilisation intraveineuse du kyste hydatique par l'arséno-benzol ou ses similaires". *Mouvement Med* 2(5):146-148, 1914.
- (16) Cuervo García, C. "Ensayos de un tratamiento médico de quiste hidatídico". *Rev Clin Esp* 41:320-328, 1951.
- (17) Carolli, J.; Campeau, M., y Paraf A. "Traitement médicale des kystes par la méthode de Cuervo". *Arch Mal App Dig* 44:186-193, 1955.
- (18) Thiodet, J. "Le traitement médicale de l'hydatidose". *Algérie Med* 58:311-319, 1954.
- (19) Lahbabi, H. "La maladie hydatique". *Maroc Med* 36:446-448, 1957.
- (20) Pirvu, D.; Torjescu U., y Georgescu, Ch. "Considerații privind evoluția chistului hidatic tratat cu timol iodato injectabil". *Microbiol Parazitol Epidemiol* 3:231, 1965.
- (21) Hanstein, H. "Medikamentöse Behandlung des *Echinococcus multilocularis*". *Dtsch Med Wschr* 82:316-317, 1957.
- (22) Panaitesco, D. "Contributions expérimentales a l'étude du traitement de l'hydatidose secondaire avec des antipaludiques de synthese". *Arch Roum Path Exp Microbiol* 27:395-406, 1968.
- (23) Schiller, C. F. "Complications of *Echinococcus* Cyst Rupture. A Study of 30 Cases". *JAMA* 195:220-222, 1966.
- (24) Lubinsky, G. "Attempts at Chemotherapy of *Echinococcus multilocularis* Infections in Rodents". *Canad J Zool* 47:1001-1004, 1969.
- (25) Lubinsky, G.; Less, Ch. E., y Baron, R. W. "Attempts at Chemotherapy of *Echinococcus multilocularis* Infections in Rodents. II. A Study of Some Parasiticides and Cytostatic Agents". *Canada J Zool* 49:1301-1304, 1971.
- (26) Silobrcić, I. S. "A study of the Medicamentous Suppression of Experimental Secondary Echinococcosis in Mice". (Doctoral Dissertation). Zagreb. English abstract based on the author's summary supplied by Dr. Teodor Wikerhauser, Professor of Parasitology, Department of Parasitology and Parasitic Diseases, Veterinary Faculty, University of Zagreb, Yugoslavia, 1971.
- (27) Lukashenko, N. P.; Kovalenko, F. P., y Kolosova, M. O. "Effects of Several Chemical Compounds on Viability and Respiration of Larval Scolices of *Echinococcus multilocularis*". *Acta Vet Hung* 20:339-351, 1970.
- (28) Kammerer, W. S. y Pérez Esandi, Miguela

- V. "Quimioterapia experimental en animales de laboratorio infectados con *Echinococcus granulosus*". Trabajo presentado en el Primer Congreso Nacional de Parasitología, Buenos Aires, Argentina, Nov. 26-Dic. 2, 1972.
- (29) Dévé, F. y Payneville, I. "Echinococose et arséno-benzenes". *C R Soc Biol* 87:129-130, 1922.
- (30) Dévé, F. "Kyste hydatique et kamala". *C R Soc Biol* 93:409-410, 1925.
- (31) Magud, I. "On the Influence of the Origin of the Parasitic Material and on the Effect of a Corticosteroid Treatment of the Mouse Upon the Development of Secondary Echinococcosis in that Host". *Acta Parasit Iugol* 2:79-86, 1971.
- (32) Beal, C. B. y Markell, E. K. "Experimental Alveolar Hydatid Disease. Treatment Failure with Thiabendazol". *JAMA* 198:75, 1966.
- (33) Dévé, F. y Payneville, I. "Greffes hydatiques et neosalvarsan". *C R Soc Biol* 76:648-649, 1914.
- (34) De Rosa, F. y Giunta, S. "Primi dati sulla chemioterapia della idatidiosi sperimentale del topo studiata con metodi quantitativi". Trabajo presentado en la VII Conferencia Nacional de la Sociedad Italiana de Parasitología, Bolonia, mayo de 1972.

### The Current Status of the Chemotherapy of Hydatid Disease (Summary)

If an effective chemotherapeutic treatment for hydatid disease were discovered, there are good reasons to believe it would find immediate application. Among other things, there is currently no sure remedy for hydatidosis except surgery, diagnostic techniques have recently improved, and there is increasing awareness of the disease as a result of epidemiologic surveys and national control campaigns.

Initial efforts to test the effects of drugs on the disease were limited to small-scale trials in humans and domesticated animals. However, recent work with laboratory animal models has made it possible to conduct large-scale drug screening programs. This article reviews the results obtained from trials testing over 30 different compounds.

### Estado atual da quimioterapia da hidatidose (Resumo)

Há sobradas razões para acreditar que se se descobrisse um tratamento quimioterápico para a hidatidose, ele seria aplicado imediatamente. Entre outras razões porque não existe atualmente, fora da cirurgia, remédio seguro para essa doença cujas técnicas de diagnóstico foram recentemente aperfeiçoadas ao mesmo tempo que aumenta a consciência pública de sua existência, como resultado dos estudos epidemiológicos e das campanhas nacionais de controle.

Os esforços iniciais para verificar o efeito de medicamentos limitaram-se a experimentos em pequena escala em seres humanos e animais domésticos. No entanto, trabalhos recentes com animais de laboratório tornaram possível empreender programas de grande alcance na experimentação de remédios. O artigo examina os resultados obtidos em inquéritos em que foram postos à prova 30 preparados diferentes.

### Etat actuel de la chimiothérapie de la maladie hydatique (Résumé)

Tout porte à croire qu'il serait possible de trouver une application immédiate à tout traitement chimiothérapeutique efficace de la maladie hydatique. En effet, il n'y a actuellement aucun remède sûr pour soigner l'hydatidose si ce n'est la chirurgie; les méthodes de diagnostique ont récemment fait de grands progrès et les enquêtes épidémiologiques comme les campagnes nationales de lutte contre cette maladie ont amené les intéressés à y porter une attention accrue.

Les premiers efforts faits pour expérimenter les effets des produits pharmaceutiques sur la maladie se sont limités à des essais de petite envergure sur des êtres humains et des animaux domestiques. Toutefois, de récents travaux sur des modèles d'animaux de laboratoire ont permis d'entreprendre des programmes de dépistage pharmaceutique de grande envergure. Le présent article passe en revue les résultats obtenus par les essais effectués sur 30 composés différents.