

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

E.A.P. DE MEDICINA VETERINARIA

**Determinación de la eficacia del uso del oxfendazol,
praziquantel y albendazol para el tratamiento de la
hidatidosis en ovinos naturalmente infectados**

TESIS

para optar el título profesional de Médico Veterinario

AUTORA

Mónica Susana Llamosas Chu

Lima – Perú

2009

DEDICATORIA

A Dios por regalarme la vida

A mis padres, hermanos y hermanas
por todas las enseñanzas
y el apoyo incondicional brindado

A mis amigos y compañeros
por la confianza, sinceridad y
buenos momentos compartidos

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. César Gavidia Chucán,
por su paciencia, orientación y confianza,
lo cual hizo posible la realización de esta Tesis.

A todo el equipo del
Laboratorio de Medicina Veterinaria Preventiva,
en especial al Dr. Eduardo Barrón
por ser más que un jefe, un buen amigo y
a Epifanio Vega por su constante apoyo y lealtad.

TABLA DE CONTENIDOS

TABLA DE CONTENIDOS	i
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	iii
LISTA DE TABLAS.....	iv
LISTA DE FIGURAS	v
RESUMEN	vi
ABSTRACT	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA.....	3
1. Generalidades	3
2. Etiología.....	3
3. El parásito adulto	5
4. La forma larvaria.....	7
5. Ciclo Biológico	9
6. Epidemiología.....	12
6.a Factores de riesgo	12
6.b Pérdidas económicas	12
6.c Distribución y ocurrencia.....	13
7. Hidatidosis en el hombre	15
8. Hidatidosis en los animales	19
9. Inmunidad.....	21
10. Signos clínicos.....	24
11. Diagnóstico.....	25
11.a. Por imágenes	26
11.b. Inmunológico	26
No serológicos : Reacción de Cassoni	26
Serológicos :.....	26
12. Drogas antiparasitarias.....	28
12.a. Características del Albendazol	28
12.b. Características del Oxfendazol.....	29

12.c. Características del Praziquantel	31
13. Tratamiento	32
13.a. En humanos :	32
13.b. En animales :	34
14. Prevención y control	36
III. MATERIALES Y MÉTODOS	37
1. MATERIALES	37
1.a. Lugar de estudio	37
1.b. Animales	37
1.c. Tamaño muestral	38
2. METODOLOGÍA	39
2.a. Tratamientos	39
2.b. Procedimiento de recolección de muestras y análisis macroscópico de los quistes	40
2.c. Análisis del contenido de los quistes en el Laboratorio	40
2.d. Análisis de datos	41
2.e. Determinación de la eficacia de los tratamientos	42
IV. RESULTADOS	43
V. DISCUSIÓN	51
VI. CONCLUSIONES	57
VII. RECOMENDACIONES	58
VIII. LITERATURA CITADA	59
IX. ÍNDICE	70

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- ALB : Albendazol
- ANOVA: Análisis de Varianza
- ATP : Adenosin trifosfato
- CE : siglas en inglés de Equinocosis quística
- DD5 : Doble Difusión Arco 5
- ELISA: siglas en inglés de Ensayo Inmuno enzimático ligado a enzimas
- HAI : Hemaglutinación indirecta
- IFI : Inmunofluorescencia Indirecta
- MBZ : Mebendazol
- MINSA : Ministerio de Salud
- OIE : Oficina Internacional de Epizootias
- ONU : Organización de las Naciones Unidas
- OXF : Oxfendazol
- PAIR: siglas en inglés de Punción-aspiración-inyección-reaspiración
- PCR : siglas en inglés de Reacción en cadena de la polimerasa
- PZQ : Praziquantel
- QH : Quiste hidatídico
- QHP : Quiste hidatídico pulmonar
- SAIS : Sociedad Agraria de Interés Social
- SENASA : Servicio Nacional de Sanidad Agraria
- TAC : Tomografía Axial Computarizada
- VO : Vía Oral
- WB : Western Blot

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Grupos de ovinos según el tratamiento utilizado contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	39
Tabla 2. Número de ovinos positivos a quistes hidatídicos pulmonares y hepáticos por grupo de tratamiento utilizado contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	43
Tabla 3. Cantidad total de quistes hidatídicos encontrados y quistes hidatídicos evaluados según localización (pulmones o hígado) en ovinos naturalmente infectados en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	44
Tabla 4. Número de ovinos encontrados según presencia y estado del quiste hidatídico previamente tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	45
Tabla 5. Cantidad de quistes hidatídicos totales evaluados y cantidad de quistes hidatídicos fértiles pulmonares y hepáticos evaluados de ovinos naturalmente infectados tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	46
Tabla 6. Promedio de la longitud de los quistes hidatídicos evaluados en pulmón e hígado de acuerdo al grupo de tratamiento utilizado en ovinos naturalmente infectados en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	47
Tabla 7. Promedio de la longitud - largo (mm) de los quistes hidatídicos fértiles evaluados en ovinos naturalmente infectados tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006).....	48
Tabla 8. Promedio del porcentaje de viabilidad de protoescólex por grupo de tratamiento y por órgano de los quistes evaluados de ovinos naturalmente infectados tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)	49
Tabla 9. Porcentaje de eficacia de los tratamientos utilizados en ovinos naturalmente infectados con hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Parásitos adultos (observación directa).....	5
Figura 2. <i>Echinococcus granulosus</i> , parásito adulto	6
Figura 3. Huevos de <i>Taenia sp.</i>	7
Figura 4. Quiste hidatídico y sus capas	8
Figura 5. Ciclo Biológico del <i>Echinococcus granulosus</i>	11
Figura 6. Hígado con presencia de quistes hidatídicos	13
Figura 7. Distribución de la hidatidosis a nivel mundial	14
Figura 8. Localización de quistes hidatídicos en el hombre	16

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo evaluar la eficacia del oxfendazol (OXF), praziquantel (PZQ) y albendazol (ALB) contra quistes hidatídicos en una muestra de ovinos naturalmente infectados. Se usaron 30 animales por grupo, haciendo un total de 150 animales distribuidos en 5 grupos. Los grupos se trataron de la siguiente manera: Grupo 1, Control, sin dosificación; Grupo 2, OXF 60mg/kg, c/ semana por 4 veces; Grupo 3, OXF 100mg/kg, c/ 2 semanas por 2 veces; Grupo 4, ALB 30mg/kg + PZQ 40mg/kg, c/ sem por 6 veces (administración de los fármacos por separado) y Grupo 5, OXF 30mg/kg + PZQ 40mg/kg, c/ 2 sems por 3 veces (administración de los fármacos por separado). Todos los animales se mantuvieron bajo las mismas condiciones de manejo. Se evaluaron las variables de: positividad a la necropsia, ubicación por órgano (hígado y pulmón), tamaño (longitud en mm), fertilidad y viabilidad de los quistes; cantidad de quistes por órgano y animal. Los resultados mostraron que la fertilidad de los quistes a nivel de hígado tiene asociación estadística de acuerdo al tratamiento utilizado. De acuerdo a la longitud de los quistes se encontró diferencia estadística significativa entre el grupo control y los grupos de tratamiento ($p < 0.05$) al igual que la viabilidad de los protoescólex muestra gran diferencia estadística entre el grupo control y los grupos de tratamiento ($p < 0.01$) para ambos órganos. Es decir, se obtuvo en animales tratados, menor cantidad de quistes fértiles, quistes de menor tamaño y quistes con menor viabilidad, frente a los quistes de animales sin tratamiento. Se concluye que la combinación de fármacos (ALB+PZQ y OXF+PZQ) es más efectiva frente al uso de fármacos solos (OXF) en el presente estudio, en ovinos infectados naturalmente con el metacéstodo de *E. granulosus* (Quiste hidatídico).

Palabras Clave: Combinación de benzimidazoles con praziquantel, quiste hidatídico, ovinos

ABSTRACT

The aim of this study was to evaluate the efficacy of oxfendazole (OXF), praziquantel (PZQ) and albendazole (ALB) against hydatid cysts in a sample of naturally infected ovines. 150 animals were divided into 5 groups of 30 each. The groups were treated as follows; Group 1: untreated controls. Group 2: 60 mg/kg OXF once a week during 4 weeks. Group 3: 100mg/kg OXF once each 2 weeks, during 4 weeks. Group 4: ALB 30mg/kg + PZQ 40mg/kg, once a week, during 6 weeks. Group 5: OXF 30mg/kg + PZQ 40mg/kg, once each 2 weeks, during 6 weeks. All animals were kept under the same management conditions. The variables positives to necropsy, cyst location by organ (lungs or liver), size, fertility and viability of the cysts as well as number of cysts per organ and per animal were evaluated. The results showed that the fertility of the liver cysts have statistic association with the treatment. About the size of the cysts, we found statistic significance between the untreated group and the treatments groups ($p < 0.05$) and occurs the same with the protoescoleces viability which showed a big statistic difference between untreated group and the treatments groups in both organs. It means that the treated animales showed less fertile cysts, less size and less viability than the untreated animals cysts. It is concluded that the combination of drugs (ALB+PZQ and OXF+PZQ) is more effective comparing with a one drug (OXF) response used in this study, in sheep naturally infected with *E. granulosus* hydatid cysts.

Keywords: Combination of benzimidazols with praziquantel, hydatid cyst, ovines.

I. INTRODUCCIÓN

La hidatidosis es una zoonosis de distribución mundial y está vinculada a la carencia de educación sanitaria y a la diseminación de huevos por perros rurales o vagabundos portadores de tenias adultas. En América del sur, se reporta en Argentina, Uruguay, Chile, Perú y el sur de Brasil y está relacionada con la ganadería de régimen extensivo o con infraestructuras sanitarias deficientes, asociadas generalmente a bajos niveles socioeconómicos.

La importancia de la hidatidosis en la salud pública está relacionada no sólo con el elevado índice de mortalidad humana, sino también con las pérdidas por rendimiento laboral, gastos de hospitalización, intervenciones e incapacidades. Por lo que respecta a los animales de abasto, las repercusiones económicas se basan casi exclusivamente en el decomiso de órganos, aunque es preciso considerar también los costos económicos derivados del descenso de las producciones.

En Perú, la Sierra Central del país posee el 95% de los casos de hidatidosis con infección de cabras, ovinos, llamas y cerdos. La falta de agua potable y servicios públicos en general, junto con el bajo nivel de educación y condiciones sanitarias deficientes incrementan el riesgo de transmisión de esta enfermedad.

En los animales no se realiza ningún tratamiento específico contra la enfermedad, y en humanos el albendazol es actualmente el fármaco de elección para la profilaxis perioperatoria y tratamiento, pero éste no llega a ser 100% eficaz, reportándose solamente 30% de curas a altas, repetidas y prolongadas dosis. Además ha demostrado teratogenicidad en ratas y conejos, por lo que no debe ser usado durante la gestación y lactación. El praziquantel utilizado en infecciones

experimentales ha dado resultados exitosos, sin embargo recientemente la combinación de praziquantel y albendazol ha demostrado tener una mayor eficacia que el uso de ambas drogas por separado; ya sea en los estudios *in vitro* o en modelos *in vivo* con ratones.

Los estudios relacionados al tratamiento con oxfendazol, están siendo más eficaces que los mencionados anteriormente en modelos animales, y la combinación de oxfendazol con praziquantel y albendazol con praziquantel es una buena alternativa ya que se conoce que la acción de los fármacos es mejor cuando éstos se aplican en conjunto. Asimismo los ovinos son un excelente modelo de hidatidosis para probar drogas, ya que el proceso de la enfermedad es bastante similar al que ocurre en humanos. Es así que se han realizado diversos estudios en ellos para evaluar los efectos de diferentes fármacos, careciendo hasta hoy de un tratamiento totalmente eficaz para la enfermedad en cuestión, es por eso que se decidió probar los tratamientos mencionados para obtener información científica que respalde algún tratamiento futuro en humanos.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

1. Generalidades

La hidatidosis es una enfermedad zoonótica de notificación obligatoria, que pertenece a la Lista B de la OIE (Oficina Internacional de Epizootias) (SENASA, 2008). Es una enfermedad parasitaria con un ciclo biológico completo, el ciclo de vida del parásito se lleva a cabo en dos hospedadores y sus características son propias de la familia a la que pertenece. La forma adulta se desarrolla en el intestino del perro y de otros carnívoros (Kose y Kirkali 2008), y la larvaria se desarrolla en forma de quiste (“quiste hidatídico”) en las vísceras de animales ungulados, especialmente ganado ovino, caprino, bovino o porcino (Larrieu *et al.*, 2004).

2. Etiología

Taxonómicamente se clasifica al agente causal de la Hidatidosis de la siguiente manera (Atías, 1994):

Phylum : Platyhelminthes
Clase : Cestoda
Orden : Cyclophyllidea
Familia : Taeniidae
Género : Echinococcus

Se reconocen 4 especies de éste género : *E. granulosus*, *E. multilocularis*, *E. oligarthrus* y *E. vogeli* (Soulsby, 1987); causando en el humano la Equinococosis quística o unilocular, la Equinococosis alveolar y los dos últimos géneros equinococosis poliquística respectivamente. Sólo la primera es reconocida en el Perú (Legua, 2002).

Durante las décadas pasadas, se ha observado una variabilidad genotípica y genética dentro de las especies de *E. granulosus* y se han identificado varias cepas (Pearson *et al.*, 2002). Existen 9 cepas reconocidas hasta el momento : Ovina (G1), Ovina de Tasmania (G2), Equina (G4), Bovina (G5), Camélidos (G6), Porcina (G7), Cérvidos (G8), León y Lagomorfo (Eckert *et al.*, 1993; Manterola *et al.*, 2003).

La cepa ovina (G1) se mantiene mediante ciclos vitales en los que participan el perro y la oveja, a veces infecta también a personas, vacas, cabras, búfalos, camellos y cerdos (hospedadores intermedios) como a zorros y algunos otros cánidos (hospedadores definitivos), aunque el desarrollo y la maduración en algunos de estos hospedadores presentan alteraciones significativas comparados con los que ocurren en las ovejas y los perros (Eckert *et al.*, 1993). La encontramos en el Norte, Centro y Sur de América, Europa. África, Asia y Australia (Guerrant *et al.*, 2002). En Tasmania se ha identificado una segunda cepa ovina. Este aislado también es morfológicamente distinto, y tienen un acortamiento significativo del período patente en los perros, comparado con la cepa ovina común (Guerrant *et al.*, 2002).

Por otro lado, la cepa equina está adaptada para parasitar caballos, asnos y perros, en Reino Unido, parte de Europa y posiblemente Sudáfrica y Nueva Zelanda. La cepa bovina se encuentra en vacas y perros de Europa Occidental, y en los búfalos de Sri Lanka e India. Los quistes se forman sobre todo en los pulmones de las vacas y los búfalos. (Guerrant *et al.*, 2002).

La cepa que afecta los camélidos se halla en determinadas zonas del Oriente y el norte de África, y en su ciclo vital participan camellos y perros (Fasihi *et al.*, 2002; Rosenzvit *et al.*, 1999). La cepa porcina adaptada a los cerdos y los perros, se ha identificado en Europa Oriental y Centro América pero es posible que tenga una distribución mucho más amplia. En el ciclo vital de la cepa cérvida o

norteña selvática, participan lobos y perros, así como alces, caribús y otros cérvidos de las regiones norteadas de Norteamérica y Eurasia, pero esta cepa no infecta con facilidad a los ungulados domésticos (Guerrant *et al.*, 2002).

Existen dos cepas que aún tienen identidad dudosa, entre ellas encontramos a la cepa león, que tiene como hospedador definitivo al león y como hospedadores intermediarios al búfalo, cerdo silvestre, jabalí, ñu, cebra, antílopes y otros ungulados y se encuentra en África (Thompson *et al.*, 2002); y la cepa lagomorfo, donde participan el zorro gris, conejos silvestres y liebres (Eckert *et al.*, 1993).

3. El parásito adulto

El *E. granulosus* (Ver Fig. 1) es una tenia pequeña, mide de 2,5 a 9 mm de largo, y está formado por la escólex y estróbilo; el escólex posee cuatro ventosas y un rostelo armado con una doble corona de ganchos (Borchert, 1981), de 28 a 50 ganchos; y el estróbilo por lo general no tiene más de cuatro proglótidos (Lapage, 1983), de los cuales únicamente el último es grávido y contiene varios cientos de huevos, Ver fig. 2. (Acha y Szyfres, 2003).



Figura 1. *E. granulosus*, parásitos adultos (observación directa)

(Imagen disponible en: www.smo.uhi.ac.uk/%7Esm067635/hydatid.html)

El *E. granulosus* es un parásito hermafrodita, y cada proglótido presenta un sistema genital masculino, representado por un número variable de testículos; y una vagina, que representa la entrada al aparato genital femenino, donde se destaca el útero capaz de almacenar gran cantidad de huevos (Atías, 1994). Los poros genitales laterales se alternan irregularmente a cada lado de los proglótidos (Lapage, 1983).

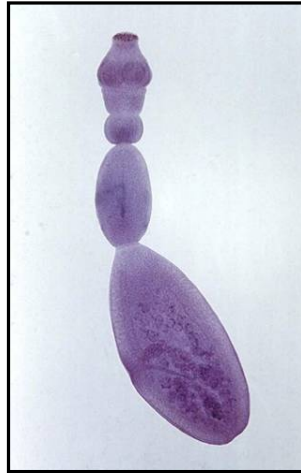


Figura 2. *Echinococcus granulosus*, parásito adulto (2,5 a 9 mm de largo)

(Imagen disponible en : <http://www.pasozyty.com.pl/Tasiemiec-bablowiec-Echinococcus-granulosus.html>)

No poseen tracto digestivo y los productos alimenticios se incorporan a través del tegumento sinsicial externo. El adulto vive adherido a la mucosa del intestino delgado del hospedador definitivo por el escólex utilizando las cuatro ventosas y las dos coronas de ganchos (Denegri *et al.*, 2002).

Los huevos (Ver Fig. 3) poseen cubierta radiada, miden 32 a 36 por 25 a 30 micras y su forma es ligeramente ovoide (Quiroz, 1980). Tiene varias envolturas para proteger al embrión hexacanto u oncósfera (provista de 3 pares de ganchos), la cual está protegida por la membrana externa del huevo, ésta es gruesa, impermeable, muy resistente y está constituida por bloques poligonales de una proteína queratinoidea (Denegri *et al.*, 2002), llamada embrióforo.



Figura 3. Huevos de *Taenia sp.*

(Imagen disponible en: es.wikipedia.org/wiki/Hidatidosis)

Los huevos son capaces de sobrevivir a condiciones climáticas adversas, llegando a vivir más de un año en ambientes húmedos y a temperaturas entre los 4 y 15 °C. Pueden sobrevivir a temperaturas de 50° C, sin embargo, son sensibles a la desecación, el calor a 60 – 80 °C mata a los huevos en 5 minutos y la ebullición durante 20 minutos los destruye de igual forma (Ramos, 2006). Éstos huevos son los que darán origen a la forma larvaria en el hospedador intermediario, los cuales morfológicamente no son distinguibles de los huevos de otras tenias, aunque actualmente es posible identificarlos mediante técnicas de PCR. (Larrieu, 2003)

4. La forma larvaria

El metacéstode, estadio larvario o quiste hidatídico (QH) es una vesícula llena de líquido y pueden formarse en cualquier parte del cuerpo del hospedador intermediario, pero se le encuentra más comúnmente en el hígado y en los pulmones, pudiendo ubicarse también a nivel de riñones, corazón y otros órganos, incluyendo los huesos (Lapage, 1983).

Los quistes hidatídicos están constituidos por tres membranas (pared multiestratificada) : adventicia, laminar y germinal. En respuesta al quiste, el hospedador forma la capa adventicia (más externa), es una cápsula fibrosa o periquiste derivada del huésped y puede contener componentes parenquimatosos como vasos sanguíneos, conductos biliares, bronquiolos o nefromas y células inflamatorias (Cortes *et al.*, 2002).

La porción interna o endoquiste está formada por el parásito y consiste de una membrana laminada externa : la capa laminar; es una capa acelular propia de la vesícula hidatídica, procede de la capa germinal y protege al quiste de la reacción inmunitaria del hospedador. Está protegida por un complejo proteína-polisacárido con carbohidratos como glucosa, galactosa, glucosamina y galactosamina (Cortes *et al.*, 2002), y una membrana interna : la capa germinal; capa nucleada que produce el fluido hidatídico, el cual es estéril y transparente, aunque puede tener un color amarillo pálido (Lapage, 1983) y también forma pequeñas cápsulas prolíferas, las cuales al desprenderse dan lugar a las vesículas prolíferas o hijas, Ver Fig. 4 (Cortes *et al.*, 2002).

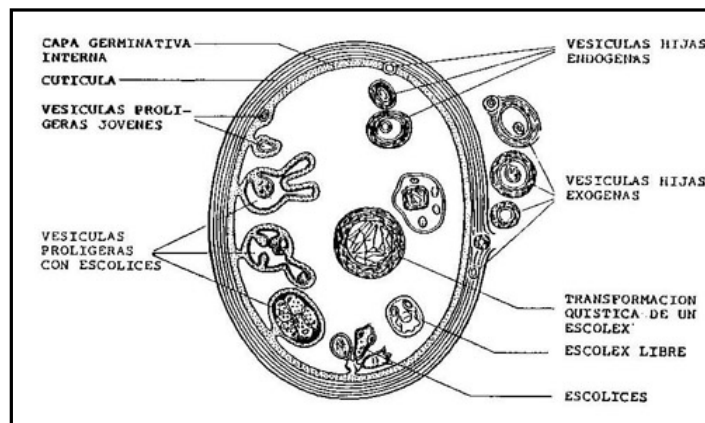


Figura 4. Quiste hidatídico y sus capas

(Imagen disponible en: todosobrehidatidosis.blogspot.com/)

El líquido hidatídico (LH) es producto del metabolismo del parásito, casi transparente. Permite el intercambio de nutrientes con el huésped, y le da la característica semiológica a la enfermedad hidatídica. El 98% corresponde a agua que contiene cloruro de sodio, úrea, ácido úrico y vestigios de albúminas y grasas (Vera *et al.*, 2003). Algunos de sus componentes provienen del hospedador (principalmente albúmina e inmunoglobulinas), mientras que el resto son producto de la actividad metabólica del metacéstode. Posee propiedades antigénicas y su densidad es de 1.007 a 1.012 y el pH de 7,4 (Carmena *et al.*, 2007).

Las vesículas hijas son como pequeñas yemas que proliferan hacia el interior de la cavidad, crecen, se vacuolizan y quedan unidas a la capa germinal por un pequeño pedúnculo. En su interior se repite el proceso asexual de gemación y da lugar a la formación de miles de protoescólex (Cordero y Martínez, 1999). Las vesículas hijas, los protoescólex, la descamación de la pared de la membrana germinal, etc., forman la arenilla hidatídica, la cual tiende a depositarse en la parte más declive del quiste. Posee características altamente infecciosas, pues 1ml de arenilla hidatídica puede llegar a contener más de 400 000 escólex, y comúnmente (dependiendo del tamaño y condición del quiste), se llega a encontrar 5 a 6 ml de arenilla, esto nos da una idea del gran peligro de contaminación que implica la misma (Ramos, 2006).

5. Ciclo Biológico

El ciclo de vida del *E. granulosus* es heteroxeno (Ver Fig. 5), es decir necesita de un hospedador definitivo y de uno intermediario. La tenia adulta de *E. granulosus* parasita una amplia variedad de carnívoros (por ej. perros domésticos, zorros y dingos) (Moro *et al.*, 1997), éstos se infectan al ingerir los quistes hidatídicos que contienen protoescólex viables (Cordero y Martínez, 1999).

Después de la ingestión, los protoescólex evaginan, y se sujetan a la mucosa intestinal canina, desarrollando a la fase adulta (Mc Manus *et al.*, 2003). Los protoescólex contenidos en los quistes se fijan a la pared del intestino delgado y producen segmentos ovígeros en los próximos 45 a 49 días (Nuñez *et al.*, 2003), momento en que comienza la liberación con la materia fecal del perro (*Canis comunis*) del primer proglótido maduro con su carga de huevos infectantes. (Larrieu, 2003), éstos salen hacia el medio ambiente, y son ingeridos por un hospedador intermediario (Barriga, 2002).

Los huevos son muy resistentes a las condiciones climáticas pudiendo permanecer viables un año en un amplio rango de temperatura (4 a 15 grados centígrados). Por el contrario son sensibles a la desecación pudiendo morir en 4 días a una humedad ambiente de 0% o en 5 días a una temperatura de 60° (Larrieu *et al.*, 2004).

En el interior de estos huevos se forma siempre una larva provista de 3 pares de ganchos (hexacanto u oncósfera) (Melhorn y Piekarski, 1993), la cual está cubierta por una capa llamada embrióforo. La liberación de éstos al medio ambiente contamina pastos y agua que son el alimento de los hospedadores intermediarios, animales ungulados, especialmente ganado ovino, caprino, bovino o porcino (Larrieu *et al.*, 2004).

Los huevos son ingeridos vía oral por un hospedador intermediario, en donde, eclosionan por acción de la pepsina en el estómago (Cordero y Martínez, 1999), y liberan el embrión hexacanto, éste a través de las vellosidades intestinales pasa a la circulación venosa hasta alojarse en el tejido hepático; en caso de ser superado el filtro hepático, el embrión continúa por el sistema circulatorio hasta el pulmón, y eventualmente puede continuar su migración alcanzando variadas localizaciones tales como riñón, cerebro, tejido óseo, muscular, etc (Denegri *et al.*, 2002). Una vez que las oncósferas alcanzan su lugar de elección, puede suceder que sean destruidas por la reacción celular, que

mueran espontáneamente o que inicien su evolución vesicular para transformarse en un quiste hidatídico (Cordero y Martínez, 1999).

El QH crece dentro de los órganos del hospedador, sin causar molestia alguna, es por esto que el diagnóstico certero de la enfermedad se da al momento de la inspección de la carne o a la examinación *post-mortem* (Eckert y Deplazes, 2004). El ciclo se completa cuando un perro u otro cánido ingiere las vísceras de un hospedador intermediario que contienen quistes hidatídicos fértiles (Acha y Szyfres, 2003).

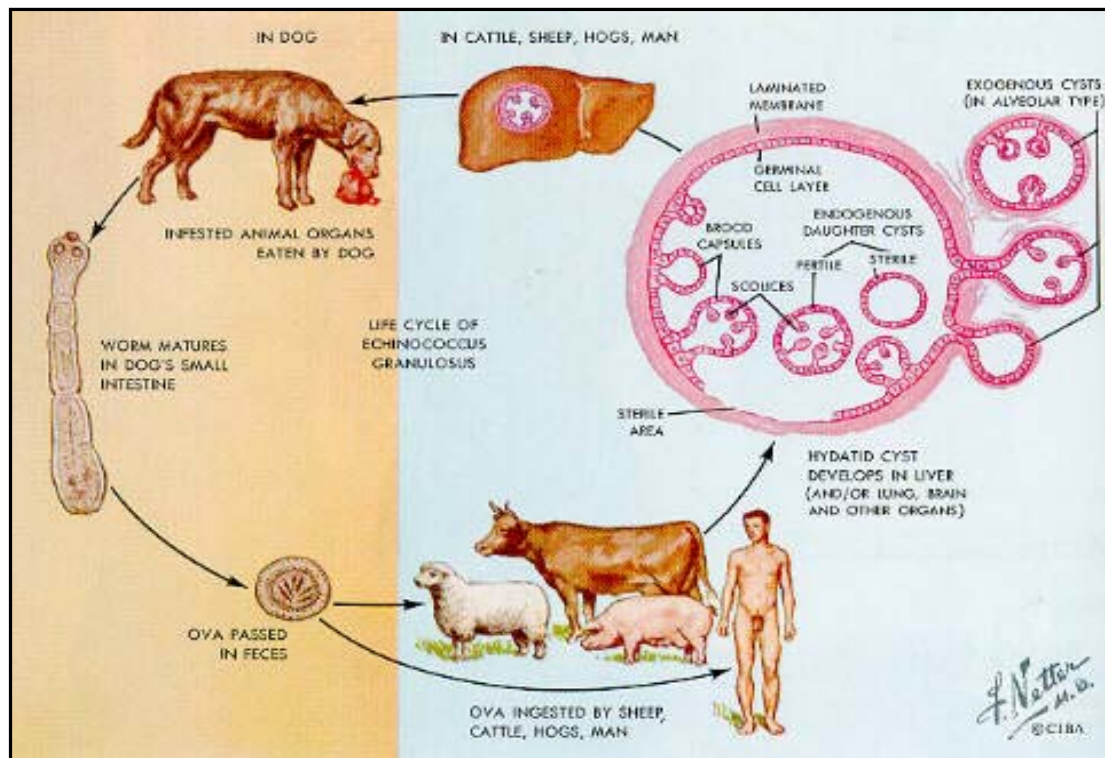


Figura 5. Ciclo Biológico del *Echinococcus granulosus*

(Imagen disponible en: www.netterimages.com/image/6878.htm)

6. Epidemiología

6.a Factores de riesgo

Son diversas las causas que pueden llevar a que un hospedador intermediario, entre ellos el hombre, desarrolle la enfermedad. Estas causas son: lugar de residencia (principalmente en zonas rurales), convivencia y contacto con perros (Muñoz, 2007), matanza clandestina, ocupación ganadero, grupo étnico, falta de higiene y alimentación del perro con vísceras crudas (Núñez *et al.*, 2003).

6.b Pérdidas económicas

Se estima que las pérdidas anuales por esta enfermedad alcanzan a 145 millones de dólares en los países del Cono Sur y a 178 millones en Perú. La prevalencia de la enfermedad en Perú es alta, oscila entre 40 a 70 casos por cada 100.000 habitantes, en perros alcanza el 70% y el 90% en ovinos de áreas del altiplano del país (ONU, 2008), afecta principalmente a las regiones ganaderas de la Sierra Central y Sur.

Los efectos económicos son diversos, siendo el más importante el alto costo del tratamiento médico en los casos de hidatidosis humana (Torgerson, 2003). De acuerdo a cálculos estimados, el costo promedio anual de la enfermedad en casos humanos es de 1,5 millones de dólares, basado en un promedio de 600 nuevos casos por año (Arambulo III, 1996).

Las pérdidas económicas que más afectan a las familias incluyen cirugías y gastos hospitalarios, como también la falta de salarios (Schantz, 2006). Son varios los efectos potenciales en cuanto a los costos en humanos que no son realmente definidos, tales como la morbilidad y los costos de mortalidad (Torgerson, 2003). Además de los gastos médicos directos, la calidad de vida de los pacientes enfermos que siguen el prolongado tratamiento es permanentemente afectada, lo

que indica que la morbilidad es un tema que tiene más importancia de lo que se cree (Schantz, 2006).

Los costos por pérdidas en animales, es otro de los costos asociados con la equinocosis quística. Básicamente por la gran cantidad de vísceras que son decomisadas y eliminadas, especialmente el hígado, Ver Fig. 6 (Torgerson, 2003). A éstas se suman la reducción del peso de las carcasas, la disminución del valor de la carcasa, disminución de la producción de leche y descenso de la fecundidad (Budke *et al.*, 2006).



Figura 6. Hígado con presencia de quistes hidatídicos

(Imagen disponible en: www.exopol.com/general/circulares/234.html)

6.c Distribución y ocurrencia

La infección por *E. granulosus* ocurre a nivel mundial, predominantemente en países de América Central y del Sur, Europa, África y Asia (Gottstein, 2003). Pero debido a la carencia de buena documentación, la imagen global de la situación general de la enfermedad es incompleta. Sin embargo un estudio reciente muestra que el *E. granulosus* es conocido por darse en todos los continentes y en al menos 100 países (Eckert y Deplazes, 2004), con excepción de algunas áreas como Islandia, Irlanda y Groenlandia, Ver Fig. 7 (Budke *et al.*, 2006).

En América Latina se presenta con mayor frecuencia teniendo un significativo impacto económico en Argentina, Brasil (Río Grande do Sul), Chile, Bolivia, Perú y Uruguay (Apt *et al.*, 2000; Ferreira e Irabedra, 2007). En Perú, principalmente en los departamentos de Junín, Arequipa, Cuzco y Puno la enfermedad se ha encontrado en ovinos, bovinos, caprinos, porcinos y camélidos (Legua,2002).

La hidatidosis animal, es frecuente en zonas agrícolas y ganaderas de nuestro país, Leguía notifica 92 y 86 % de hidatidosis ovina y bovina, respectivamente en la sierra central allá por 1973, mientras que en la sierra sur a inicios de los 80, la Universidad del Altiplano registra 54 y 34 % de hidatidosis ovina y bovina, respectivamente, actualmente ha sido publicado que más del 95% de los casos provienen de la sierra central y sur del país (González, 2007), el quiste hidatídico es conocido por ser altamente endémico en los andes de la zona sierra donde la prevalencia en humanos, caninos y ovinos a equinocosis es de 9%, 46% y 65% respectivamente (Moro *et al.*, 2004).

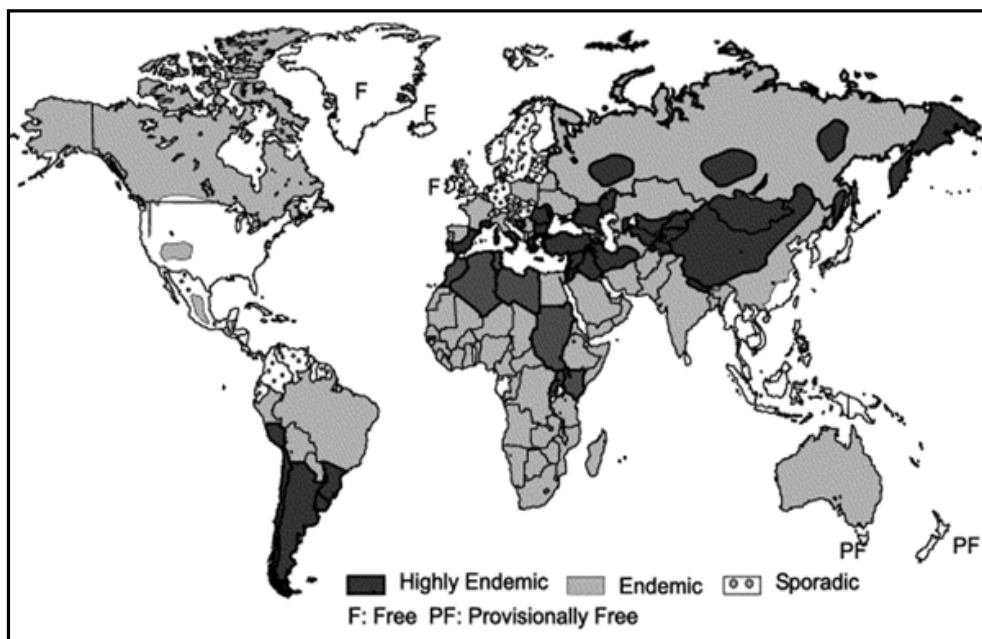


Figura 7. Distribución de la hidatidosis a nivel mundial (Budke, 2006)

La importancia en la salud pública está relacionada no sólo con el elevado índice de mortalidad humana, sino también con las pérdidas por rendimiento laboral, gastos de hospitalización, intervenciones e incapacidades (SENASA, 2008). La tasa de morbilidad en el país para el período 1980-1988 fue estimada en 1,04 x 100,000 habitantes y para el período 1988-1992 en 2,4 x 100,000 habitantes (Nuñez *et al.*, 2003). De acuerdo con las estadísticas, entre 1990-1998 se registraron 10 492 casos de hidatidosis humana, de los cuales 4 829 se dieron entre los años 1993 a 1995, particularmente en sus formas pulmonar y hepática y en 1998 alcanza los 1 828 casos (Rojas, 2002).

En el año 2000, el Ministerio de Salud (MINSA) publicó que, Cerro de Pasco, Huancavelica, Arequipa, Puno y Cuzco registran las tasas más altas de infección, con una máxima incidencia de 64,4 por cada 100 000 habitantes. Por otro lado, los registros sanitarios y hospitalarios en estas áreas mostraron que más del 50% corresponden a niños (Stiglich *et al.*, 2004). Entre enero del 2003 y mayo del 2004, el MINSA atendió más de dos mil 500 personas afectadas por hidatidosis, según informó la responsable del Componente de Prevención y Control de Zoonosis del Ministerio de Salud, Dra. Ana María Navarro (Ministerio de Salud-Nota de prensa, 2004).

7. Hidatidosis en el hombre

Los humanos adquieren la infección por equinococosis vía oral, ingiriendo huevos de *E. granulosus* excretados por carnívoros infectados (Eckert y Deplazes, 2004). El contagio ocurre con frecuencia en la niñez, al jugar los niños con los perros infectados o al ingerir agua o verduras contaminadas con los huevos del parásito (González *et al.*, 2001). El hombre convive con los animales, y son los chicos que por sus hábitos de juego, de llevarse todo a la boca, tocan las heces contaminadas o se dejan lamer por los perros infectados, y así contraen la infección (Jensen *et al.*, 2003), en cuyo caso el embrión se instala en hígado (principal localización), pulmón o cualquier otro órgano formando quistes

hidatídicos, que en su crecimiento, producirán daños en la víscera afectada (Pérez, 2006).

La infección es adquirida por el manipuleo de hospedadores definitivos infectados, huevos presentes en las heces, o plantas contaminadas con huevos seguido de contacto mano-boca. Se ha demostrado que los huevos de *Equinococcus granulosus* se adhieren al pelaje de los perros, particularmente alrededor del ano y en los muslos, hocico y patas (Eckert y Deplazes, 2004). El huevo llega al estómago y por acción del ácido clorhídrico del jugo gástrico se destruye la capa de quitina y se libera el embrión hexacanto que atraviesa la mucosa gástrica e intestinal (González *et al.*, 2001), para luego entrar a las venas o vasos linfáticos mesentéricos y alojarse en varios órganos y tejidos.

El QH se puede desarrollar casi en cualquier parte del cuerpo (Ver Fig. 8). En el adulto el hígado es el órgano blanco más frecuente (59-75%), seguido por el pulmón (15-27%) (Miranda *et al.*, 2002). Otros órganos menos afectados son los músculos (5%), el bazo (1%), los huesos (3%), los riñones (2%), el corazón (1%), el páncreas (1%) y el sistema nervioso central (1%) (Khuroo, 2002; Junquera *et al.*, 2005).

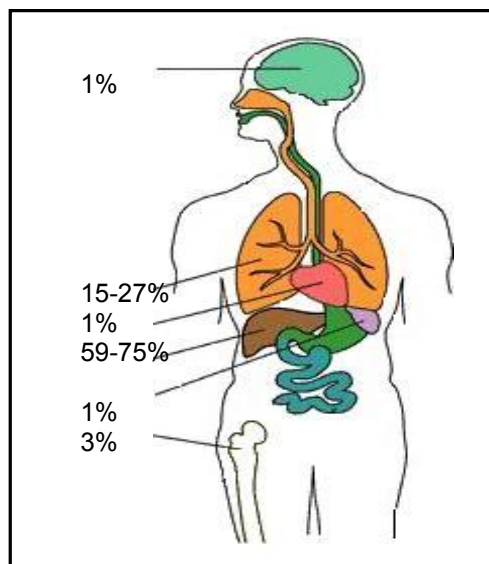


Figura 8. Localización de quistes hidatídicos en el hombre (Larrieu, 2003)

La mayoría de los quistes no producen síntomas y son encontrados accidentalmente en radiografías y exámenes de rutina o en las autopsias. En numerosas ocasiones se detecta de forma casual, en exploraciones radiológicas o en intervenciones quirúrgicas (Cordero y Martínez, 1999) sin embargo, los signos clínicos se pueden llegar a manifestar en adultos en la tercera o quinta década de edad (Khuroo, 2002). Los síntomas generalmente aparecen cuando la larva alcanza un tamaño suficiente como para comprimir o erosionar los tejidos o conductos vecinos e interferir con su función (Acha y Szyfres, 2003).

La sintomatología clínica es altamente variable y depende de (1) los órganos involucrados, (2) el tamaño y localización del quiste, (3) la interacción entre la expansión del quiste y los órganos adyacentes, (4) las complicaciones relacionadas a rupturas del quiste, esparcimiento de los protoescoléx e infección, ya sea bacteriana o fúngica, y por último (5) de la reacción sistémica del hospedador, tales como urticaria, anafilaxis o neuropatías (Kern, 2003). En la localización hepática, los síntomas son mala digestión, tumores abdominales, ictericia y dolor hepático; en la localización pulmonar, dolores de pecho, fatiga, cansancio y tos (Ammann y Eckert, 1995; Larrieu, 2003).

En el hombre el QH es generalmente único, a diferencia de lo que ocurre en el ganado; en las personas adultas su crecimiento es lento, estimándose su velocidad en aproximadamente 1 cm por año, lo que aparentemente es algo mayor en niños (Noemi *et al.*, 2003). Frecuentemente en el Hombre, niños o adultos, el quiste hidatídico es único, siendo menos habitual la presencia de más de un quiste. Éste puede sufrir procesos degenerativos, calcificarse, romperse originando serias complicaciones o infectarse, transformándose en un absceso; situación en la cual la larva muere (Muñoz, 2007).

Existe una clasificación ecográfica de los quistes causados por *Equinococcus granulosus* según su morfología, estructura y evolución, éstas son cinco : CE1, CE2, CE3, CE4 y CE5 (CE: Cystic Echinococcosis).

CE1: unilocular, quiste simple, con contenido uniforme anecoico, los quistes pueden presentar eco debido a desplazamiento de la cría de las cápsulas que se denominan arenilla hidatídica (“signo de copos de nieve”), pared del quiste visible, normalmente redonda u oval, estado activo, por lo general fértil.

CE2: multivesicular, quistes multiseptados; los septos producen estructuras quísticas como “rueda de carreta” y la presencia de vesículas hijas se aprecia con estructuras en forma de “roseta” o “nido de abeja”. Las vesículas hijas pueden llenar al quiste madre unilocular, parcial o totalmente; la pared del quiste normalmente visible, redonda u oval, estado activo por lo general fértil.

CE3: quiste unilocular que puede contener vesículas hijas, contenido anecoico con desprendimiento de membrana del quiste, pared visible como de membrana flotante o signo como “lirio de agua”, que es indicativo de membranas ondulantes flotantes en la parte superior del líquido remanente del quiste, la forma del quiste puede ser menos redondeada debido a la disminución de presión de fluido quístico, etapa de transición, quiste que puede degenerar más o puede dar lugar a quistes hijas.

CE4: contenido hipoecoicas heterogéneas o hiperecoicas degenerativas. No hay vesículas hijas, puede mostrar una “bola de lana” que es signo indicativo de membranas degeneradas, estado inactivo, la mayoría de los quistes de este tipo no son fértiles.

CE5: los quistes se caracterizan por calcificaciones de pared gruesa en forma de arco, produciendo una sombra en forma de cono. El grado de

calcificación varía de parcial a completa, estado inactivo, quistes no fértiles en la mayoría de los casos.

Esta clasificación puede utilizarse para ayudar a definir opciones de tratamiento para los diferentes quistes encontrados, y a su vez para calcular los costos de tratamiento de la enfermedad en una comunidad endémica (Saint Martin y Chiessa, 1984, WHO/CDS, 2001 y Macpherson *et al.*, 2003).

8. Hidatidosis en los animales

Hospedadores definitivos : En el perro infectado por la forma adulta de *E. granulosus* (Equinococosis) , no se observan síntomas clínicos, no hay efectos patogénicos incluso en animales con alta carga parasitaria (Eckert y Deplazes, 2004); sin embargo se presume que las infecciones masivas pueden ocasionar enteritis (Acha y Szyfres, 2003).

Hospedadores intermediarios : En cuanto a la infección en hospedadores intermediarios (ovejas, cabras, vacas, caballos, etc), ésta es adquirida por la ingestión de huevos infectivos que se encuentran en las pasturas. La oncósfera es liberada por acción de enzimas gástricas e intestinales, penetra la pared intestinal y es transportada por la corriente sanguínea hacia el hígado u otros órganos (Hunter *et al.*, 2000).

Los quistes que pueden ser uno o varios, contienen un fluido claro y están localizados frecuentemente en los pulmones y el hígado, así como también en otros órganos internos como bazo, riñones y cerebro (Atalay *et al.*, 2005). A nivel de hígado, pulmones u otro órgano el quiste hidatídico crece lentamente, ocasionando compresión. Los síntomas son generalmente debidos a una obstrucción mecánica en el interior del órgano afectado (Chrieki, 2002, Leguia y Casas, 1999); sin embargo no se ha podido precisar una sintomatología clínica definida (Acha y Szyfres, 2003). Es casi siempre asintomática, excepto en pocos

casos de infecciones que han permanecido por mucho tiempo o que tienen abundante carga parasitaria (Eckert y Deplazes., 2004).

Clínicamente es dificultoso reconocer a un animal con hidatidosis. La presencia de quistes hidatídicos como entidad clínica raramente se sospecha en animales domésticos (Urquhart *et al.*, 2001). Como las infecciones son mayormente asintomáticas, el diagnóstico a menudo es un hallazgo (Barriga, 2002). El diagnóstico se suele realizar en mataderos o en la necropsia (Kassai, 2002). La manera tradicional de diagnosticar hidatidosis en los animales es el examen *post mortem* en los mataderos o frigoríficos (Acha y Szyfres, 2003).

En nuestro país, el ganado intermediario del *Echinococcus granulosus* son los bovinos, ovinos, caprinos, porcinos y camélidos sudamericanos (llama, alpaca y vicuña). Este ganado se distribuye principalmente (más del 60%) en la sierra, excepto el ganado ovino, que en 98% procede de esa región (Nuñez *et al.*, 2003). Se ha reportado una disminución causada por equinococosis quística del 2.5% en el peso de la canal ovina. (Torgerson, 2003; Larrieu, 2003)

La enfermedad se encuentra mayormente en ovinos, a nivel pulmonar. La prevalencia de hidatidosis reportada en el ganado ovino es de 89% y en el ganado bovino de 80% (Moro y Schantz, 2006). En el ganado ovino, aproximadamente un 70% de los quistes se desarrollan en los pulmones, en torno al 25% en el hígado y los restantes en otros órganos (Urquart *et al.*, 2001).

Los animales de mayor edad están más parasitados y tienen quistes de mayor tamaño y mayor número en comparación con los animales jóvenes; en el ganado ovino las hembras están más parasitadas, lo cual podría deberse a la existencia de mecanismos inmunodepresores durante la parición. (Cordero y Martínez, 1999). Se ha reportado una disminución causada por equinococosis quística del 2,5% en el peso de la canal ovina y del 11% en el número de corderos nacidos (Larrieu *et al.*, 2004).

9. Inmunidad

La inmunología de la hidatidosis ha sido dividida conceptualmente en fases de preenquistamiento y postenquistamiento, las cuales son diferenciadas por la formación de la capa laminar alrededor del quiste. Esto ocurre entre las 2 a 4 semanas luego de la infección del hospedador intermediario o del humano (Zhang y McManus, 2003)

La presencia permanente de huevos en el ambiente puede generar inmunidad adquirida en los ovinos, la cual puede permanecer largo tiempo e impedir una nueva infección. (Larrieu *et al.*, 2004). La edad, sexo y estado fisiológicos pueden influir en la susceptibilidad innata o resistencia a la infección (Rickard y Williams, 1982). Los ovinos adquieren resistencia a *E. granulosus* al grado que dosis múltiples de huevos no ocasionan el desarrollo masivo de quistes. Es posible que la dosis original de huevos estimule el rechazo de las siguientes dosis (Tizard, 2002). El número promedio de quistes hidatídicos se incrementa con cada año de edad lo cual implicaría que el número de huevos deglutidos y la frecuencia de su ingestión son demasiado bajos para mantener una inmunidad efectiva (Cabrera *et al.*, 2003)

La respuesta inmune puede ser humoral, donde destaca la formación de anticuerpos parásito específicos en el suero, o puede ser mediada por células, causando proliferación de citoquinas productoras de células T (Kittelberger *et al.*, 2002). Luego de la infección, la primera inmunoglobulina en detectarse es la IgG que responde a los antígenos del fluido hidatídico luego de 2 y 11 semanas en ratones y ovejas, respectivamente (Yong *et al.*, 1984). Las infecciones recientes pueden asociarse con una significativa respuesta inflamatoria celular (Rickard y Williams, 1982) que puede ocasionar cambios patológicos, debido a que hay leucocitosis, principalmente por eosinófilos, linfocitos y macrófagos. Con las oncósferas, existe una necrosis de las células colindantes, la cual es seguida por

infiltración de neutrófilos y macrófagos de 3 a 5 días posteriores a la infección en ovejas (Rickard y Williams, 1982).

En etapas tempranas de la enfermedad, hay una marcada activación de la inmunidad mediada por células contra el parásito (Zhang y Mc Manus, 2003). La modulación de la respuesta de linfocitos T tiene un importante papel en el resultado de la infección. Las respuestas Th1 y Th2 han sido asociadas con la resistencia y la susceptibilidad o formas severas de la hidatidosis quística, respectivamente (Eckert y Deplazes, 2004).

La hidatidosis induce dos patrones muy distintos de secreción de citoquinas Th1 y Th2. Las células Th1 producen IL-2, IFN- γ y TNF- β , que participan en la activación de macrófagos y en la reacción de hipersensibilidad retardada, mientras que las células Th2 expresan IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13 cooperando con la respuesta inmune humoral a través de la proliferación de linfocitos B. El IFN- γ inhibe la proliferación de células Th2 y la IL-10 inhibe la síntesis de citoquinas Th1 (Zhang y McManus, 2003). Se ha demostrado que la resistencia a la hidatidosis está mediada por una respuesta inmune tipo Th1 (El-On, 2003).

Una vez establecidos los quistes es frecuente en humanos encontrar niveles elevados de anticuerpos, particularmente de IgG, IgM e IgE (Craig, 1986; Daeki *et al.*, 2000). La infiltración celular también está envuelta en la fase de establecimiento, esta infiltración incluye eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y fibrocitos (Riley *et al.*, 1985). Sin embargo, esto generalmente no resulta en una severa respuesta inflamatoria y quistes antiguos tienden a ser rodeados por una capa fibrosa que separa la capa laminar de tejido del hospedador. Se puede observar eosinofilia y producción de altos niveles de IgE como en otras infecciones por helmintos (Bell, 1996).

La producción incrementada de IL-4 e IL-10 en pacientes con hidatidosis corresponde a altos niveles de IgE e IgG4, por tanto, tanto la IL-4 y el IFN- γ regula

las respuestas de IgE e IgG4 (King *et al.*, 1993). Adicionalmente a la producción de IL-4 e IL-10, se producen además IL-5 e IL-6 en grandes cantidades por pacientes con hidatidosis. La IL-5 ha mostrado ser específicamente inducida por antígenos parasitarios en el 90% de los pacientes mientras que los individuos del control fueron negativos (Rigano *et al.*, 1996).

En hidatidosis, la IL-6 parecer ser producida inespecíficamente, mientras que la producción de IL-5 es antígeno específica. El efecto de la IL-5 tiene una correlación significativa para la producción de IgE y expresión de IgG4. Cuando los quistes crecen, se elevan los niveles de IgG1 e IgG4, mientras que las concentraciones de IgG1 específica e IgG4 declinan en casos caracterizados por la infiltración celular en el quiste y calcificación. Esto además indica que la respuesta de IgG4 está asociada con el desarrollo y crecimiento del quiste y con la progresión de la enfermedad, mientras que las respuestas de IgG1, IgG2 e IgG3 ocurren predominantemente cuando el quiste es infiltrado por células o es destruido por el hospedador (Daeki *et al.*, 2000).

Se acepta generalmente que el *Echinococcus* no es afectado por la respuesta inmune durante sus diferentes etapas de desarrollo. Las secreciones de las glándulas de penetración de oncósferas activadas de *E. granulosus* causan lisis en los tejidos del hospedador. Estas secreciones podrían proteger el parásito contra la respuesta inmune mientras se desarrolla la capa laminada (Holeman y Heath, 1997). Sin embargo, las infecciones naturales en ovejas indican que algunos quistes pueden morir durante las etapas posteriores de desarrollo con una relativa frecuencia en la ocurrencia de muerte, calcificación y necrosis de los quistes. Empero, no hay evidencia directa que la muerte de tales quistes sea debido a un fenómeno inmunológico, a pesar de que no se descarta la posibilidad. Aún no hay estudios detallados de eventos inmunológicos asociados con la degeneración de los diferentes tipos de quiste y por lo tanto se desconocen los mecanismos envueltos (Zhang y Zao, 1992).

10. Signos clínicos

Tanto en humanos como en animales, la enfermedad puede pasar desapercibida. Al ser una enfermedad de evolución crónica, su período de incubación es prolongado y pueden pasar muchos años desde que se produce la parasitosis hasta que la enfermedad se manifiesta clínicamente y, aun así, aproximadamente sólo el 10% de los casos producen signos y síntomas clínicos. (Arias, 1999). En humanos la infección permanece asintomática durante años, hasta que la aparición de complicaciones (rotura del quiste, infección, compresión mecánica de órganos adyacentes) desencadena la sintomatología de la enfermedad. Esta puede variar en función del órgano afectado, el número y tamaño de los quistes y el tipo de complicaciones que afecten a los mismos (Carmena *et al.*, 2007).

En humanos la hidatidosis pulmonar, los síntomas y signos más frecuentes registrados son: tos (95%), fiebre (67%), dolor torácico (49%), hemoptisis (46%), disnea (41%), disminución de sonidos pulmonares (85%) y polipnea (56%), los cuales son inespecíficos, por lo que pueden ser interpretados en el contexto de un cuadro de neumonía (Stiglich *et al.*, 2004). Los quistes hepáticos pueden causar dolor en la región abdominal superior, hepatomegalia, colestasis, cirrosis biliar, hipertensión portal, ascitis y una variedad de otras manifestaciones (Ammann y Eckert, 1995). El shock anafiláctico y la siembra peritoneal o pleural suelen observarse en el caso de roturas espontáneas o durante el tratamiento quirúrgico; la desnutrición es reflejo de una enfermedad avanzada o por afectación hepática extensa (Vera *et al.*, 2003).

La sintomatología clínica en animales es difícil de observar, en el perro, que como sabemos es el principal reservorio de la enfermedad, aunque esté parasitado por millares de gusanos, no da muestras de padecimiento alguno. Puede decirse que soporta la infección sin que su salud sufra menoscabo aparente (Ramajo y Vicente, 1984).

En los animales domésticos no se observan características propias de la enfermedad, si los quistes se encuentran a nivel del hígado, el animal cursará con trastornos gástricos y si la localización de éstos es pulmonar, el proceso se manifiesta por perturbaciones respiratorias comunes. Lo cual pasa desapercibido en sus comienzos, pues los animales siguen alimentándose de manera adecuada, produciendo leche, carne y/o lana normalmente. No es sino pasados los años, que los animales mostrarán enflaquecimiento, bajas en la producción y degradación del aspecto general, llegando así a ser incapaz de superar situaciones de hambre, lactación prolongada, ejercicio y finalmente morir (Ramajo y Vicente, 1984).

11. Diagnóstico

En humanos, el criterio básico para diagnosticar pacientes con hidatidosis debe incluir : historia epidemiológica, síntomas y signos clínicos, exámenes radiológicos y pruebas inmunodiagnósticas (Wen et al. 1993). El diagnóstico de la hidatidosis por lo general se sospecha en pacientes, que al examen físico se les halla hepatomegalia en la mayoría de los casos y con el ultrasonido y con la tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen se observa una tumoración quística, que tenía como antecedente la procedencia de un área endémica o había tenido contacto con perros infectados y además, presentaba una eosinofilia (Gonzales *et al.*, 2001).

De ahí que el diagnóstico de sospecha es a través de imágenes, apoyado en los antecedentes epidemiológicos, y se debe plantear frente a toda tumoración de tipo quística en cualquier localización, principalmente hígado y pulmón. La investigación de antecedentes epidemiológicos (lugar de residencia, contacto con perros, principalmente en zonas rurales, antecedentes de otros familiares afectados) es de gran utilidad (Muñoz, 2007).

También se pueden realizar pruebas inmunológicas para detectar anticuerpos como la inmunofluorescencia indirecta (IFI) o el ELISA para detectar

anticuerpos contra *Echinococcus*, que resultan positivas en 85 % de los casos con quistes hepáticos. (Gonzales *et al.*, 2001).

11.a. Por imágenes

Radiografía de tórax, ultrasonografía, tomografía computarizada, resonancia magnética, e incluso urografías pueden evidenciar quistes hidatídicos. El método de diagnóstico a usar, depende del órgano involucrado y el grado de crecimiento del quiste. La ultrasonografía muestra la arenilla hidatídica en las lesiones quísticas, como también membranas y vesículas; la tomografía o resonancia magnética del tórax, permiten la visualización de quistes más pequeños, identificando otras lesiones no sospechadas y determinar la viabilidad de los quistes (Stiglich *et al.*, 2004); la tomografía computarizada es mucho mejor para la detección de quistes calcificados y para revelar la estructura interna del quiste post calcificación y la resonancia magnética es de mucha ayuda especialmente para detectar quistes hidatídicos del sistema nervioso central. (Polat *et al.*, 2003).

11.b. Inmunológico

No serológicos : Reacción de Cassoni

Es una prueba intracutánea para el diagnóstico presuntivo o indirecto de la enfermedad mediante inyección de 0,1 ml de líquido hidatídico inactivado, estéril (Diccionario Roche, 1994). Tiene una especificidad escasa con 40% o más de falsos positivos, y una sensibilidad mayor pero no total (Tellez, 1998).

Serológicos :

El inmunodiagnóstico de la hidatidosis humana puede ser ejecutada por una técnica o una combinación de diferentes técnicas, como: hemaglutinación indirecta (HAI), inmunolectroforesis, aglutinación del látex,

immuno-electrotransferencia o Western Blot (WB), ELISA. La fuente antigénica es el líquido de los quistes hidatídicos ovinos (Rojas, 2002; Stiglich *et al.*, 2004). La técnica de Doble Difusión Arco 5 (DD5) es usada como prueba confirmatoria (Muñoz, 2007).

Estudios han reportado una sensibilidad del 80% para hemaglutinación indirecta (HAI), 82 a 88% para doble difusión arco cinco (DD5), 88 a 96% para el ELISA y 92% para WB. La especificidad de estos métodos varía desde 95% en la HAI, 93% para ELISA y 96% para WB (Stiglich *et al.*, 2004; Muñoz, 2007).

No existe actualmente un test serológico con una sensibilidad y especificidad del 100% para la detección de anticuerpos anti-*E.granulosus*. Se pueden dar falsos positivos debido a reacciones cruzadas con otros parásitos. Es por ello por lo que el resultado serológico ha de confrontarse con los hallazgos radiológicos (Junquera *et al.*, 2005).

Se han observado reacciones falsas positivas con HAI y ELISA en suero de pacientes con infección por *Taenia saginata*. La prueba de ELISA también mostró reacciones cruzadas en suero de pacientes con infección intestinal por *Ascaris lumbricoides*. Por el contrario no se ha observado reacciones falsas positivas con la prueba de DD5 (Navarrete *et al.*, 1995).

Ninguna de las pruebas es satisfactoria individualmente y debieran utilizarse dos o más ensayos. Las pruebas positivas son confirmadas con la prueba de electroforesis del arco 5 la cual detecta anticuerpos contra el antígeno inmunodominante y específico, el antígeno 5 (Khuroo, 2002). Sin embargo se señala que el antígeno B es más específico para el inmunodiagnóstico porque el antígeno 5 presenta reacciones cruzadas con varios nemátodos y cestodos, mientras que el antígeno B sólo se encuentra en *E. granulosus* y *E. multilocularis* (Larrieu *et al.*, 2004).

En nuestro país, la DD5 es la prueba comúnmente usada debido a su simplicidad, bajo costo y elevada especificidad (Alva *et al.*, 2008). El diagnóstico parasitológico de certeza se obtiene con la presencia de ganchitos, escólex o membranas, en la expectoración, bilis u orina, cuando el quiste se ha roto o en el líquido proveniente de una tumoración quística obtenido durante un acto quirúrgico (Muñoz, 2007).

El diagnóstico en animales se suele realizar en mataderos o en la necropsia (Kassai, 2002). La manera tradicional de diagnosticar hidatidosis en los animales es el examen post mortem en los mataderos o frigoríficos (Acha y Szyfres, 2003). Los métodos diagnósticos utilizados para diagnosticar la hidatidosis en humanos, podría ser válidos para casos en animales, sin embargo, en la práctica de la clínica veterinaria corriente no se emplean, entre otras razones porque aún conociendo el mal, el tratamiento posible no sería viable ni técnica ni económicamente. (Ramajo y Vicente, 1984)

12. Drogas antiparasitarias

12.a. Características del Albendazol

El albendazol es un benzimidazol carbamato. Insoluble en agua y soluble en alcohol. Su nombre químico es [5-(propiltio)-1H-benzimidazol-2-il] ácido carbámico metil-éster. Tiene peso molecular de 265.3 Daltons (Da) y su fórmula condensada es C₁₂H₁₅N₃O₂S. (Sumano y Ocampo, 2006)

Farmacodinámica. Inhibe la polimerización de la tubulina y la enzima reductasa de fumarato, lo que produce deficiencia en la generación de energía (ATP) y por tanto ocasiona la muerte del parásito. El albendazol actúa uniéndose a la β-tubulina parasitaria inhibiendo la polimerización de la tubulina y el transporte de glucosa microtúbulo dependiente, causando depleción del glucógeno, alteraciones degenerativas en el retículo endoplásmico y mitocondrias de las

células de la capa germinativa, aumentando el número de lisosomas y autólisis celular (Wood, 1996). Aparentemente, estos fármacos primero actuarían sobre las capas externas del quiste, llevando a una marcada reacción inflamatoria que alteraría la homeostasis parasitaria y provocaría la pérdida gradual de vitalidad de los protoescoléx y la capa germinal (Muñoz, 2007).

Farmacocinética. El albendazol se absorbe mejor que otros benzimidazoles, aunque en el caso de los rumiantes, la absorción es menor ya que el líquido ruminal lo degrada parcialmente, además de que se presenta un ciclo enterohepático (efecto de primer paso). En ovinos, después de administrarlo por VO, no se detecta en el plasma debido al efecto de primer paso. Alcanza su concentración plasmática máxima (C_{pmáx}) a las 20 h de su administración. Se elimina por la orina (Sumano y Ocampo, 2006).

Efectos adversos. Se ha mencionado que el albendazol es carcinógeno, pero hasta el momento no se tienen evidencias necesarias para afirmarlo. Se le ha asociado con efectos teratógenos y embriotóxicos en ratas, conejos y ovinos. Con dosis de 200-300 mg/kg (30 veces la recomendada) ha causado muerte en bovinos y ovinos (Sumano y Ocampo, 2006).

12.b. Características del Oxfendazol

El oxfendazol es un producto metabólico del febendazol. Su nombre químico es [5-(fenilsulfinil)-1H-benzimidazol-2-il] ácido carbámico metil-éster. Tiene peso molecular de 315.3 Da y su fórmula condensada es C₁₅H₁₃N₃O₃S. (Sumano y Ocampo, 2006). Es un benzimidazol que se encuentra en forma de polvo, es cristalino y tiene olor peculiar; es prácticamente insoluble en agua, la absorción limitada probablemente está relacionada con esta característica (Márquez, 2003), pero soluble en alcoholes. En los rumiantes el oxfendazol se metaboliza a oxfendazol sulfota y febendazol (Bowman *et al.*, 2004).

Farmacodinámica. Inhibe la polimerización de la tubulina y altera el transporte de glucosa, así como su utilización (Sumano y Ocampo, 2006).

Farmacocinética. Su absorción es limitada por VO. Induce el sistema microsómico enzimático, en especial la formación de la enzima citocromo P-450; este efecto se logra sólo con dosis repetidas y altas (Sumano y Ocampo, 2006). Alrededor de la mitad de la dosis se metaboliza en el intestino y el resto en el rumen, gracias a la acción del líquido ruminal. Las concentraciones en plasma no pasan de 1% de la dosis administrada. En el plasma los niveles máximos se encuentran en un plazo de 2-7 horas después de la administración (Reinemeyer y Courtney, 2003).

Aproximadamente 87% del fármaco se elimina por las heces y el resto por orina y leche. La vida media de eliminación es de 7 1/2 h en ovinos (Sumano y Ocampo, 2006).

Efectos adversos. Al igual que con otros benzimidazoles, puede presentarse reacción de hipersensibilidad (Sumano y Ocampo, 2006). En general el oxfendazol es bien tolerado por los animales domésticos y silvestres. Típicamente, están exentos de efectos secundarios a dosis terapéuticas aun en caso de que se administren a animales jóvenes, enfermos o debilitados (Reinemeyer y Courtney, 2003).

En rumiantes, una sobredosis única de oxfendazol de 10 veces la terapéutica no produjo efectos tóxicos detectables, ni tampoco los produjeron ocho administraciones sucesivas de 3 veces la dosis recomendada a intervalos de 4 días en los rumiantes (Roberson, 1987). Las ovejas toleran una sobredosis de 20 veces la dosis recomendada de oxfendazol, pero una sobredosis de 50 veces causó inapetencia, fiebre, diarrea y una mortalidad del 16% (Reinemeyer y Courtney, 2003).

12.c. Características del Praziquantel

El praziquantel es un derivado de la pirazina isoquinolina y se encuentra en forma de polvo de color blanco; es higroscópico, de sabor amargo, con olor suave o sin olor, soluble en agua y más soluble en alcohol. Su nombre químico es 2-(ciclohexilcarbonil)-1,2,3,6,7,11b-hexahidro-4H-pirazino[2,1-a]isoquinolin-4-1-ona. Su fórmula condensada es C₁₉H₂₄N₂O₂ y tiene peso molecular de 312.4 Da (Sumano y Ocampo, 2006).

Farmacodinámica. No se ha determinado el mecanismo de acción exacto de este fármaco. A bajas concentraciones *in vitro*, parece alterar y estimular el movimiento de los parásitos ocasionando contracciones tetánicas en su musculatura, debidas posiblemente a un aumento en la permeabilidad de la membrana celular al calcio; su efecto es irreversible, y se menciona que además bloquea la síntesis de ATP. En el parásito también provoca vacuolizaciones focales irreversibles, con la subsecuente desintegración del tegumento (de los céstodos principalmente), por lo que los helmintos son más susceptibles a ser atacados por enzimas proteolíticas; por último, sólo se observan pequeños fragmentos de parásitos parcialmente digeridos (Sumano y Ocampo, 2006).

Farmacocinética. El praziquantel se absorbe rápida y completamente en el intestino después de la administración por VO. En el perro, la C_{pmáx} se alcanza a los 30-120 min. Se distribuye a todos los tejidos (músculo, cerebro y vísceras) y atraviesa la barrera hematoencefálica y la pared intestinal. Se metaboliza en el hígado, lo que da por resultado productos de los cuales se afirma que no poseen actividad. Experimenta el efecto de primer paso, se elimina principalmente por orina y su vida media de eliminación es alrededor de tres horas (Sumano y Ocampo, 2006).

Efectos adversos. Posee un amplio margen de seguridad, se informa que no sensibiliza a la piel ni causa irritación, tampoco produce efectos embriotóxicos

o teratógenos, al menos en animales de laboratorio, perros y gatos. (Sumano y Ocampo, 2006).

13. Tratamiento

13.a. En humanos :

El tratamiento de la hidatidosis en humanos no destruye al parásito. Los benzimidazoles (albendazol, ALB; mebendazol, MBZ), usados solos o combinados con praziquantel (PZQ) son usualmente utilizados para el tratamiento de casos no quirúrgicos y como un tratamiento suplementario antes y después de la cirugía (El-On 2003).

La administración continuada (1-3 meses) y a altas dosis de mebendazol, albendazol o flubendazol consigue frenar el crecimiento de los quistes en pacientes enfermos (Melhorn y Piekarski, 1993). Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado métodos alternativos como el tratamiento quimioterápico con albendazol a una dosis de 10mg/kg durante 120 días, demostrando una eficacia de sólo 20-30% (medida ya sea por la reducción o la desaparición de los quistes) (Blanton y Wachira, 1998). En cambio a dosis de 20 mg/kg, el albendazol ha demostrado tener una eficacia del 30-60% al ser administrado diariamente (Njoroge, 2005). El ALB (12-15 mg/kg/día) y MBZ (30-70 mg/kg/día) por 14-20 días antes de la cirugía y luego por 3-24 meses tomado de manera cíclica mensualmente fueron efectivos contra la enfermedad (El-On 2003).

La equinococosis quística ha sido considerada tradicionalmente una enfermedad de resolución quirúrgica (Larrieu *et al*, 2004), si bien es preciso tener en cuenta que durante la intervención se pueden generar diseminaciones secundarias debido al manejo de los quistes (diseminación y/o una reacción anafiláctica grave) (Cordero y Martínez, 1999).

Previamente a la cirugía se pueden administrar distintos agentes para prevenir una posible abertura accidental durante el acto quirúrgico (formalina 10%, nitrato de plata 0,5%, albendazol, etc). Si no es posible la cirugía, puede realizarse un tratamiento conservador con albendazol, mebendazol o praziquantel, pero la tasa de éxito es inferior al 20% en todas las series (Junquera *et al.*, 2005).

Otra opción para el tratamiento de casos de hidatidosis, especialmente hepática, es la técnica de punción, aspiración, instilación y reaspiración (PAIR). Las siglas de esta técnica derivan de los pasos involucrados en este procedimiento (Vera *et al.*, 2003). No es de uso habitual y sólo está indicado en casos muy seleccionados de pacientes con muy elevado riesgo quirúrgico, con quistes múltiples, de tipo 1 y 2, no comunicados a la vía biliar o a estructuras vasculares. Se ha empleado, asociada o no, a tratamiento médico. Con esta técnica, el tiempo de hospitalización es menor, lo que conlleva un menor gasto en comparación con la cirugía (Muñoz, 2003).

El procedimiento de la técnica de PAIR se realiza bajo guía topográfica y consiste en la punción del quiste, aspiración del contenido, inyección de alcohol absoluto (95%) o solución salina hipertónica, y reaspiración, que se realiza en días consecutivos. Este tratamiento no maneja la cavidad residual y entre las posibles complicaciones se describen la infección de la cavidad residual, la anafilaxia y el hematoma subcapsular (Vera *et al.*, 2003).

Una de las mayores dificultades a resolver es la definición de criterios que permitan identificar el efecto parasiticida y la determinación de la duración adecuada del tratamiento para que resulte exitoso. Hasta la fecha el tratamiento de elección del quiste hidatídico pulmonar (QHP) continúa siendo el quirúrgico. Sin embargo, es preciso reconocer tasas de recidiva de hasta 10%, mortalidad que varía entre un 0-20% y tasas de complicaciones que fluctúan entre un 25-40%; es por ello que el tratamiento médico aparece como alternativa para mejorar estas cifras (Pinto *et al.*, 2002).

Se están ensayando últimamente medicamentos que parecen tener efectos sobre los quistes hidatídicos en el sentido de inutilizarlos o detener su crecimiento, e incluso llegar a destruirlos en el seno del organismo afectado (Ramajo y Vicente, 1984). Una droga que se propone como candidata para el tratamiento es el oxfendazol. Pertenece también al grupo de los benzimidazoles, pero posee una vida media mucho mayor que el albendazol y también resulta efectiva contra el estadio adulto de *E. granulosus*. Aún no se ha probado su uso en humanos, pero los estudios realizados en animales demuestran gran actividad de la droga (97% de los protoescólex presentes en los quistes fueron eliminados) (Blanton y Wachira, 1998)

13.b. En animales :

La hidatidosis en el ganado no tiene tratamiento (SENASA, 2008), actualmente se utilizan los benzimidazoles, que son los fármacos de elección como antiparasitarios en rumiantes. Se utilizan benzimidazoles como antiparasitarios de amplio espectro, con un buen margen de seguridad y baratos. Se caracterizan por su efecto específico contra nemátodos, sobre todo gastrointestinales, pero algunos de ellos pueden abarcar en su espectro efectos cestocidas, trematocidas, larvicidas y ovicidas (Sumano y Ocampo, 1997). Todos los benzimidazoles actúan sobre los parásitos interfiriendo su metabolismo generador de energía. El albendazol y el oxfendazol aparecen en el plasma 6-30 horas después de la dosificación (Booth y Mc Donald, 1987).

En un estudio comparativo de Albendazol y Oxfendazol en el tratamiento de la equinococosis quística en ovejas y cabras se mostró una eficacia del 60.9% con el uso de albendazol y del 93.3% con el uso del oxfendazol (Njoroge *et al.*, 2005). Estudios en animales, revelan que el oxfendazol reduce significativamente la viabilidad de los escólex pues animales tratados a dosis de 30mg/kg dosificados diariamente, semanalmente y mensualmente por 12 semanas arrojó resultados de

100, 97 y 78% de eficacia en la reducción de la viabilidad de quistes en ovejas naturalmente infectadas con hidatidosis. Si esto se encuentra seguro, el oxfendazol puede ser una alternativa de tratamiento económico para la infección quística en humanos (Dueger et al., 1999).

El praziquantel y el nitroscanato utilizado en infecciones experimentales ha dado resultados exitosos. Sin embargo recientemente la combinación de praziquantel y albendazol ha demostrado tener una mayor eficacia que el uso de ambas drogas por separado; ya sea en los estudios *in vitro* o en modelos *in vivo* con ratones. El tratamiento con praziquantel y albendazol en ratones demostró una eficacia de 100%, pues ningún quiste viable se desarrolló después de 4 horas de realizado el tratamiento (Casado et al., 2001).

En los últimos años, han surgido líneas de investigación para desarrollar nuevas herramientas terapéuticas para el tratamiento de la hidatidosis, siendo una de ellas el desarrollo de una vacuna para controlar la infección en los animales que son hospedadores intermediarios (Muñoz, 2007). La vacuna desarrollada denominada EG95, es una proteína recombinante clonada a partir de RNAm obtenido de la oncósfera del parásito que expresada como una proteína de fusión y aplicada junto con el adyuvante Quil A protege frente a la infección por *E. granulosus* al inducir anticuerpos específicos contra la oncósfera del parásito (Jensen et al., 2003).

Pruebas recientes han demostrado que la protección en ovejas vacunadas es de 97 a 98%, un nivel alto de inmunidad (aproximadamente 80%) persiste por 6 meses, y en hembras preñadas vacunadas se transfieren altos niveles de anticuerpos a las crías (Eckert et al., 2001). Estos resultados sugieren que esta vacuna puede ser ampliamente usada como una nueva herramienta en el control de la hidatidosis (Lightowlers et al., 1999).

14. Prevención y control

El control de la enfermedad es básicamente la prevención de la infección de los perros y la educación sanitaria. Dada la severidad de la enfermedad y muchas veces lo complicado del tratamiento en humanos, es mejor prevenir, y para ello son necesarios el tratamiento antiparasitario masivo y periódico de los perros, un programa de educación activo a la población sobre los mecanismos de transmisión de la enfermedad, buenos hábitos higiénicos y el no alimentar a los perros con vísceras crudas con quistes hidatídicos (Legua, 2002; Cordero y Martínez, 1999).

Estas medidas de control han demostrado ser efectivas en disminuir la incidencia de la enfermedad en otros lugares como Tasmania, Nueva Zelanda, Chipre, Argentina y Chile (Legua, 2002). Es decir, el control de la población canina, la reducción de la biomasa parasitaria en los hospedadores definitivos, la prevención de la infección en los perros y la educación sanitaria, son los pilares fundamentales para el control y/o eliminación de la enfermedad. Un programa piloto de control durante la década de los 70 en los Andes Centrales Peruanos disminuyó la incidencia de infección en hospedadores definitivos e intermediarios. Sin embargo este programa fue discontinuado y en la actualidad no existe ningún programa de control formal en el Perú. (Moro *et al.*, 2005)

III. MATERIALES Y MÉTODOS

1. MATERIALES

1.a. Lugar de estudio

El estudio se llevó a cabo en la Sociedad Agraria de Interés Social (SAIS) Túpac Amaru, Pachacayo, distrito de Canchayllo, provincia de Jauja, departamento de Junín, Sierra Central del Perú. Se encuentra entre los 3600 y 4300 msnm, su medio ambiente corresponde al clima sub húmedo y frío, con ausencia de lluvias, durante el otoño y el invierno y con humedad generalmente permanente en la primavera y el verano. Es una zona de alta prevalencia (87%) en la presentación de quiste hidatídico en ovinos (Moro *et al.*, 1997)

El beneficio de los animales se realizó en el camal de la SAIS y el análisis de los quistes en el Laboratorio de Medicina Veterinaria Preventiva de la Facultad de Medicina Veterinaria de Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima.

1.b. Animales

El trabajo se empezó con un total de 182 ovinos hembras, entre 2 a 8 años, destinados para beneficio, de las Unidades de la SAIS Túpac Amaru. Se formaron 5 grupos aleatoriamente (utilizando 150 animales) y se les asignó un número individual y consecutivo, colocándoles un arete de plástico en la oreja derecha de cada animal. Se dejó el resto de animales sin grupo, para ser utilizados en caso de muerte y/o pérdida de los animales en tratamiento.

Los animales se alimentaron con las pasturas propias del lugar (crianza extensiva), durante todo el tiempo en que se llevó a cabo el estudio.

El trabajo se culminó beneficiando a los animales. El período de descanso desde la última dosificación hasta su beneficio fue como mínimo de 30 días.

El beneficio se realizó luego del período de descanso, por 6 semanas seguidas, sacrificando cada semana un promedio de 20 animales por vez, tomando al azar 4 animales de cada grupo. Los animales en mención fueron marcados con pintura tipo spray para luego ser llevados al camal.

Al momento del sacrificio, sólo una persona fue asignada para llevar un registro en el que se enumeró nuevamente a los animales (en forma correlativa), según el orden en que fueron sacrificados a fin de que el estudio fuese “ciego”, evitando de esta manera tener conocimiento del número de arete y, por ende, del tipo de tratamiento al que el animal habría sido sometido.

1.c. Tamaño muestral

Se determinó el tamaño muestral mediante una diferencia de proporciones, tomando como referencia un porcentaje de viabilidad del 80% en los animales del grupo control (Blanton y Wachira, 1998) y esperando que el grupo tratado reduzca esta viabilidad a un mínimo de 40%. Se consideró un nivel de confianza del 95% y un poder de la prueba del 80%

$$n = \frac{Z(a) + Z(b) \sqrt{p1 \cdot q1 + p2 \cdot q2}}{p1 + p2}$$

En donde :

Z (a) = el valor de Z al nivel de confianza del 95% (1.96)

Z (b) = el valor de Z al poder de la prueba del 80%

p1 = proporción del grupo control, 80%

p2 = proporción del grupo tratamiento OXF 60 mg/kg PV, 40%

q1 = 1 – p1

q2 = 1 – p2

El tamaño muestral por cada grupo fue de 21 animales, utilizándose como mínimo 25 animales por grupo debido a la disponibilidad que se tuvo.

2. METODOLOGÍA

2.a. Tratamientos

Se dividió a los animales en 4 grupos de tratamiento y uno control. Se dosificó a los animales según el esquema de la Tabla 1.

Tabla 1. Grupos de ovinos según el tratamiento utilizado contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	TRATAMIENTO
1 – rojo	CONTROL - sin tratamiento
2 – verde	OXF 60mg/kg, c/ semana por 4 veces
3 – negro	OXF 100mg/kg, c/ 2 semanas por 2 veces
4 – amarillo	ALB 30mg/kg + PZQ 40mg/kg, c/ sem por 6 veces. Administración de los fármacos por separado.
5 – plomo	OXF 30mg/kg + PZQ 40mg/kg, c/ 2 sems por 3 veces. Administración de los fármacos por separado.

La presentación de los fármacos fue en suspensión y se administraron vía oral usando una pistola dosificadora, para cada uno de los fármacos. Se colocó al animal en posición de “sentado”, para que de esa manera sea mas fácil administrar el tratamiento respectivo y a la vez asegurar una ingestión completa del volumen total de la o las drogas. Los fármacos utilizados fueron los siguientes : Albendazol 10% (Montana SA), Praziquantel al 15% (Montana SA) y Oxfendazol al 22,5% (Synanthic Oxfendale FORT DODGE).

2.b. Procedimiento de recolección de muestras y análisis macroscópico de los quistes

Respecto al beneficio, se fue sacrificando 20 animales por día (los días jueves, por varias semanas consecutivas) y cada día, una vez que las vísceras (pulmón e hígado) fueron separadas de la canal, se colocaron en bolsas debidamente identificadas para su posterior procesamiento macroscópico en el camal, y microscópico en el laboratorio.

En el camal se procedió a analizar cada uno de los quistes presentes en las vísceras; se analizaron como máximo un total de 10 quistes por víscera; en caso se encontrase más de 10 quistes se tomó al azar sólo 10 de ellos.

El estudio en cada quiste, comprendió lo siguiente: medición del largo y ancho (en mm); extracción del líquido hidatídico (en caso se encuentre) mediante una jeringa de 10ml y una aguja de 20"x1, descripción (ausente, claro, amarillento, sanguinolento), y colección de éste en un tubo Falcon de 50ml con la identificación del animal, órgano, identificación del quiste y fecha. Luego, se extrajo la membrana del quiste y se colocó en el mismo tubo Falcon que contenía el líquido. También se describió la apariencia del quiste (normal, calcificado o degenerado).

- *Quistes normales*: con presencia de líquido claro, membrana blanca y una o más cavidades.
- *Quistes calcificados* : duros y nodulares con al menos una cavidad o la cavidad completamente calcificada, con depósitos caseosos en la pared del quiste.
- *Quistes degenerados*: con una o más cavidades llenas con líquido turbio amarillento-grisáceo o purulento, con o sin degradación de membrana.

2.c. Análisis del contenido de los quistes en el Laboratorio

Posteriormente, cuando ya se tenían las muestras en su totalidad, se analizó (microscópicamente) la fertilidad y viabilidad de cada quiste; los quistes

que contenían protoescólex fueron definidos como fértiles y luego mediante la prueba de exclusión de la eosina (0.1%) se determinó su viabilidad. Para la prueba de exclusión de la eosina se colocó, mediante una pipeta, 50 µl de eosina al 0.1% en un vial, adicionándole 50 µl de fluido quístico; se agitó suavemente unos segundos y luego se distribuyó la mezcla en una lámina portaobjetos que está dividida en 10 pozos y se observó al microscopio. La tintura de Eosina, tiñe a los protoescólex muertos que se encuentran presentes en la muestra (se observan rosáceos), mas no tiñe a los protoescólex que estaban vivos, los cuales se observan de un color gris claro o traslúcidos.

El porcentaje de viabilidad de los protoescólex encontrados se obtuvo con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ viabilidad} = \frac{\text{N}^\circ \text{ PNT}}{\text{N}^\circ \text{ PT}} \times 100$$

PNT = protoescólex no teñidos (vivos)

PT = protoescólex totales

2.d. Análisis de datos

Las variables de longitud, número de quistes, fertilidad y viabilidad fueron las usadas para analizar los tratamientos. El porcentaje de viabilidad fue la variable elegida para determinar la eficacia de los tratamientos.

El análisis de los datos obtenidos, fue de la siguiente manera : el número de quistes encontrados, según su localización (pulmonares o hepáticos) fue comparado entre cada grupo de tratamiento mediante la prueba de Kruskall Wallis. El número de animales según presencia o ausencia de quiste, la característica de fertilidad de éste con relación a los grupos de tratamiento y el número de quistes fértiles por grupo de tratamiento se evaluó mediante la prueba de Chi² (χ²). La longitud (largo) promedio del total de los quistes hidatídicos evaluados y de los quistes hidatídicos fértiles según localización se analizó

mediante Análisis de Varianza y la prueba de Bonferroni con el objetivo de establecer diferencias en la longitud de los grupos tratados. El porcentaje de viabilidad de los protoescólex de los quistes hidatídicos fértiles se comparó entre los grupos de tratamiento utilizando también el Análisis de varianza y la prueba de Bonferroni.

2.e. Determinación de la eficacia de los tratamientos

La eficacia de los tratamientos, fue estimada mediante la siguiente fórmula (Kassai, 2002):

$$\text{Eficacia} = \frac{\text{Porcentaje de viabilidad del grupo control} - \text{Porcentaje de viabilidad del grupo tratamiento}}{\text{Porcentaje de viabilidad del grupo control}} \times 100$$

IV. RESULTADOS

Se culminó el trabajo beneficiando a 115 animales, pues 34 (22.8%) animales quedaron fuera del estudio por diversas razones (pérdida, accidentes y, enfermedades infecciosas).

De los 115 animales sacrificados, 5 de ellos fueron negativos a quistes hidatídicos. Es así que 110 (95.7% \pm 3.7) animales fueron positivos al menos a un quiste, ya sea a nivel de pulmón o de hígado, 107 (93.0% \pm 4.7) fueron positivos a quistes en pulmón y 101 (87.8% \pm 6.0) a quistes en hígado. Se encontró que 98 animales (85.2% \pm 6.5) tuvieron presencia de quistes en ambos órganos. La distribución de los quistes de acuerdo a la localización en que fueron hallados se detalla en la Tabla 2.

Tabla 2. Número de ovinos positivos a quistes hidatídicos pulmonares y hepáticos por grupo de tratamiento utilizado contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

Grupos (n)	Animales Positivos		Positivos PULMON		Positivos HIGADO		Positivos AMBOS	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CONTROL (18)	17	94.4	17	94.4	15	83.3	15	83.3
OXF 60 (25)	25	100	24	96	24	96	23	92
OXF 100 (23)	22	95.7	22	95.7	20	87	20	87
ALB + PZQ (28)	28	100	27	96.4	27	96.4	26	92.9
OXF + PZQ (21)	18	85.7	17	81	15	71.4	14	66.7
Total (115)	110	95.7	107	93	101	87.8	98	85.2

Se encontró un total de 1303 quistes hidatídicos en 115 ovejas (promedio = 11.3 quistes/animal), de los cuales 698 (53.6%) quistes fueron hallados a nivel de pulmones y 605 (46.4%) quistes a nivel de hígado. Por lo tanto la proporción pulmón a hígado fue de 1.15:1. No hubo diferencia estadísticamente significativa en el número de quistes hidatídicos encontrados en pulmón ni en hígado por grupo de tratamiento. De los 1303 quistes encontrados se evaluó 1036 quistes, de los que 540 (52.1%) fueron quistes pulmonares y 496 (47.9%) fueron quistes hepáticos (Tabla 3).

Tabla 3. Cantidad total de quistes hidatídicos encontrados y quistes hidatídicos evaluados según localización (pulmones o hígado) en ovinos naturalmente infectados en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	ENCONTRADOS*			EVALUADOS		
	PULMONES	HIGADO	TOTAL	PULMONES	HIGADO	TOTAL
CONTROL	112	107	219	86	87	173
OXF 60	188	167	355	128	130	258
OXF 100	106	103	209	100	92	192
ALB + PZQ	194	137	331	147	116	263
OXF + PZQ	98	91	189	79	71	150
Total	698	605	1303	540	496	1036

* No se demostró diferencia estadística en el número de quistes para ninguno de los órganos mediante la prueba de Kruskal Wallis.

De los 115 animales evaluados, hubieron 5 animales (4.3%) sin quistes, 37 (32.2%) con quistes infértiles, 15 (13.1%) con quistes fértiles no viables (viabilidad de protoescólex igual a cero) y 58 (50.4%) que albergaban quistes fértiles y con una viabilidad mayor que 0. No se demostró asociación estadística entre esta clasificación y el grupo de tratamiento (Tabla 4).

Tabla 4. Número de ovinos encontrados según presencia y estado del quiste hidatídico previamente tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO (n)	SIN QUISTES*	INFERTILES*	FERTILES*	
			V = 0	V > 0
CONTROL (18)	1 (5.6%)	5 (27.8%)	1 (5.6%)	11 (61.1%)
OXF 60 (25)	0 (0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)	14 (56.0%)
OXF 100 (23)	1 (4.3%)	6 (26.1%)	1 (4.3%)	15 (65.2%)
ALB + PZQ (28)	0 (0%)	12 (42.9%)	4 (14.3%)	12 (42.9%)
OXF + PZQ (21)	3 (14.3%)	9 (42.9%)	3 (14.3%)	6 (28.6%)
Total (115)	5 (4.3%)	37 (32.2%)	15 (13.1%)	58 (50.4%)

* Según prueba de Chi cuadrado, no hubo diferencia estadística significativa

V : viabilidad

De los 1036 quistes evaluados, un total de 364 (35.1%) fueron fértiles los cuales estaban distribuidos de la siguiente manera, 202 (37.3%) se ubicaban en pulmones y 162 (32.7%) en el hígado. Estadísticamente en los quistes ubicados en los pulmones no se encontró asociación entre el grupo de tratamiento y la fertilidad de los quistes hidatídicos, sin embargo, aparentemente a nivel de hígado sí hay una mejor respuesta de parte del tratamiento utilizado respecto a la fertilidad de los quistes (Tabla 5)

Tabla 5. Cantidad de quistes hidatídicos totales evaluados y cantidad de quistes hidatídicos fértiles pulmonares y hepáticos evaluados de ovinos naturalmente infectados tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	PULMON *			HIGADO		
	Nro TQE	Nro QF	%	Nro TQE	Nro QF	%
CONTROL	86	37	43.0	87	41	47.1 ^a
OXF 60	128	49	38.3	130	31	23.8 ^b
OXF 100	100	37	37.0	92	30	32.6 ^b
ALB + PZQ	147	54	36.7	116	34	29.3 ^b
OXF + PZQ	79	23	29.1	71	26	36.6 ^b
Total	540	200	37.3	496	162	32.7

TQE : Total Quistes Evaluados

QF : Quistes Fértiles

* Según la prueba de Chi cuadrado, no hubo diferencia estadística significativa

a., b. Letras diferentes indican una diferencia estadística significativa (mediante la prueba de Chi cuadrado)

De acuerdo al promedio de la longitud de los quistes hidatídicos totales, a nivel de quistes hidatídicos pulmonares sí se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y el grupo tratado con OXF+PZQ (OXF+PZQ= 17.9mm, control=24.4mm, $p < 0.05$). Igualmente el grupo ALB+PZQ presentó quistes más pequeños que el control aunque la diferencia estadística no fue evidente (ALB+PZQ=19.0mm vs control 24.4mm).

A nivel de quistes hidatídicos hepáticos, por otro lado se encontró una diferencia estadística bastante significativa ($p < 0.01$) entre todos los grupos de tratamiento y el grupo control (el grupo ALB+PZQ=14.2mm, fue el que tuvo mayor diferencia, frente al control=27.8mm) (Tabla 6).

Tabla 6. Promedio de la longitud de los quistes hidatídicos evaluados en pulmón e hígado de acuerdo al grupo de tratamiento utilizado en ovinos naturalmente infectados en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	PULMON		HIGADO	
	n	Promedio (mm)	n	Promedio (mm)
CONTROL	86	24.4 ^a	87	27.8 ^c
OXF 60	128	20.3 ^a	130	16.7 ^d
OXF 100	100	19.4 ^a	92	17.5 ^d
ALB + PZQ	147	19.0 ^a	116	14.2 ^d
OXF + PZQ	79	17.9 ^b	71	20.1 ^d
Total	540	20.2	496	19.3

^{a., b.} Letras diferentes indican una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$) mediante la prueba de Anova y Bonferroni

^{c., d.} Letras diferentes indican una diferencia estadística significativa ($p < 0.01$) mediante la prueba de Anova y Bonferroni

n: número de quistes evaluados

Luego se comparó los promedios de longitud, solamente de los quistes fértiles, de donde se halló que los promedios de longitud de los quistes hidatídicos pulmonares no tienen diferencia estadística significativa de acuerdo al tratamiento aplicado; mientras que los quistes hidatídicos hepáticos sí demostraron una diferencia estadística significativa bastante marcada ($p < 0.01$) entre el grupo control y los grupos OXF 60, OXF 100 y ALB+PZQ; y a su vez entre los grupos ALB+PZQ y OXF+PZQ.

Tabla 7. Promedio de la longitud - largo (mm) de los quistes hidatídicos fértiles evaluados en ovinos naturalmente infectados tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	PULMON ^a		HIGADO	
	n	PROM.LARGO (mm)	n	PROM.LARGO (mm)
CONTROL	37	36.6	41	45.9 ^b
OXF 60	49	29.7	31	32.4 ^c
OXF 100	37	29.3	30	29.3 ^c
ALB + PZQ	54	30.2	34	27.1 ^c
OXF + PZQ	23	33.3	26	39.8 ^b
Total	200	31.82	162	34.9

^a No hay diferencia estadística en el promedio de los cinco grupos, según prueba de ANOVA y Bonferroni

^{b, c} Grupo control fue estadísticamente diferente (quistes mas grandes) que los grupos de tratamiento, con excepción del grupo OXF+PZQ. Además el grupo OXF+PZQ fue estadísticamente diferente a ALB+PZQ, según prueba de ANOVA y Bonferroni ($p < 0.01$)

En cuanto al promedio de porcentaje de viabilidad hallado por grupo de tratamiento, el grupo control mostró, tanto en pulmón como en hígado, un mayor porcentaje de viabilidad respecto de los otros grupos. A nivel de pulmones, se observa gran diferencia estadística significativa ($p < 0.01$), entre el grupo control (58.4%) con todos los demás y entre en grupo OXF 100 (32.2%) y ALB+PZQ (12.7%). Al igual que a nivel de hígado, donde también se observa diferencia estadística significativa ($p < 0.01$), en grupo control (45.9%) frente a los demás (Tabla 8). El promedio de viabilidad resulta de la suma de la viabilidad de todos los quistes fértiles dividido entre la suma de el número total de quistes fértiles.

Tabla 8. Promedio del porcentaje de viabilidad de protoescólex por grupo de tratamiento y por órgano de los quistes evaluados de ovinos naturalmente infectados tratados contra hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	PULMONES	HIGADO
	%	%
CONTROL	58.4 ^a	45.9 ^d
OXF 60	23.8 ^b	15.1 ^d
OXF 100	32.2 ^b	21.0 ^e
ALB + PZQ	12.7 ^c	18.8 ^e
OXF + PZQ	15.6 ^b	13.5 ^e

^{a., b., c} Letras diferentes indican diferencia estadística significativa, mediante la prueba de ANOVA y Bonferroni ($p < 0.01$)

^{d., e.} Letras diferentes indican diferencia estadística significativa, mediante la prueba de ANOVA y Bonferroni ($p < 0.01$)

La eficacia de los tratamientos en la reducción de la viabilidad de protoescoléx de quistes pulmonares y hepáticos fue la siguiente :

Tabla 9. Porcentaje de eficacia de los tratamientos utilizados en ovinos naturalmente infectados con hidatidosis en la localidad de Pachacayo-Junín (Jun-Set 2006)

GRUPO	PULMONES	HIGADO
OXF 60	59.3	67.1
OXF 100	44.9	54.3
ALB+PZQ	78.3	59
OXF+PZQ	73.3	70.6

V. DISCUSIÓN

El oxfendazol actualmente resulta más eficaz contra la hidatidosis que los otros tratamientos utilizados en modelos animales. La combinación de fármacos es una buena alternativa ya que se conoce que la acción de los fármacos resulta más eficaz, en algunos casos, cuando éstos se aplican simultáneamente. Es por esto que el presente trabajo busca comparar la efectividad del uso del OXF sólo y a dosis altas y en combinaciones de éste con PZQ como alternativa de tratamiento para la hidatidosis.

El tratamiento de animales con hidatidosis aún no ha sido definido ni practicado en nuestro país, pues los métodos de diagnóstico sugeridos y utilizados en otros países no se llegan a adaptar a nuestra economía y forma de producción, por lo tanto no se tiene un número exacto de animales enfermos que requieran de un tratamiento específico. Es así que el tratamiento masivo de todos los animales como medida preventiva y por que no, curativa, sería una buena opción. Sin embargo, aún así los costos serían bastante altos, por lo que es necesario aplicar un esquema adecuado, fácil de manejar y de bajo costo para los productores de ovinos en nuestro país.

Un estudio realizado por Salgado *et al.* (2007), en el que entre otras cosas, se describe las características epidemiológicas de la hidatidosis en nuestro país, asevera que en los Andes Centrales del Perú, la equinococosis canina se vio incrementada de 26 % en 1992 a 51-79 % en el 2002 y que el número de casos humanos notificados en base a los registros hospitalarios pasó de 600 casos en 1992 a 2000 casos en el 2002. Esto deja en claro que con el pasar de los años, los hospedadores definitivos parasitados han aumentado considerablemente, lo cual nos hace pensar que el nivel de infección del ambiente también se ha visto

incrementado y por lo tanto el riesgo de infección en humanos (como se confirma con los registros encontrados) también se puede haber incrementado. Igualmente el riesgo de infección en hospedadores intermediarios animales podría tener la misma tendencia creciente.

En la sierra de nuestro país se concentran las grandes poblaciones de ovinos, representando el 44% de la producción nacional (Salgado *et al.*, 2007). En la localidad de Pachacayo de la SAIS Tupac Amaru, ubicada en el departamento de Junín, se cuenta con una población aproximada de 130 000 cabezas de ovinos de la raza Junín (MINAG, 2002). Moro *et al.* (1997) indican para esta localidad una prevalencia de hidatidosis del 87% en ovinos. Dueger y Gilman (2001) señalan una prevalencia de 77.4% y Martínez *et al.* (2003) una de 86% en ovinos de la misma zona. De acuerdo a nuestro estudio, el hallazgo de 110/115 animales infectados con quistes hidatídicos nos indica una prevalencia de 95.7%. Como se puede observar esta cifra aparentemente es más elevada que las registradas años anteriores a la vez que indica que nuestro país es bastante prevalente a la enfermedad. Estudios en Brasil, Chile y Uruguay muestran una prevalencia de 16%, 4% y 3,9% respectivamente en ovinos faenados (3ra Reunión del Proyecto Subregional Cono Sur de Control y Vigilancia de la Hidatidosis-Uruguay).

Las dosis usadas, tanto de oxfendazol como albendazol, fueron elegidas de acuerdo a estudios realizados por Blanton y Wachira (1998), quienes utilizaron OXF a dosis de 30mg/kg PV, 2 veces por semana por 4 semanas y Dueger *et al.* (1999) que utilizaron OXF a dosis de 30mg/kg PV diariamente, semanalmente y mensualmente por 11 semanas, en tanto que Njoroge *et al.*(2005), utilizaron OXF y ALB a dosis de 30 mg/kg PV, 2 veces a la semana por 4 semanas en ovejas y cabras. Por otro lado, la combinación de ALB y PZQ utilizado en ratones ha demostrado tener más eficacia que el uso de PZQ sólo (Casado *et al.*, 2001), y también en estudios de tratamientos en humanos, la combinación de ambos fármacos sugiere una mayor eficacia que el uso de ALB únicamente (Cobo *et al.*

1998). Dado que las combinaciones resultan más eficaces que el fármaco sólo, se decidió también probar la combinación de OXF con PZQ.

Se sabe que en humanos, la posibilidad de combinar dos drogas para lograr una sinergia, puede ser útil en algunos casos resistentes a la quimioterapia con una sola droga con resultados incompletos. Esta conducta ha sido utilizada en los estudios de Morris *et al.* (1990), en los que usaron dosis subterapéuticas de ALB (10 mg/ kg/día) y dosis completas de PZQ 50 mg/kg/día, durante 4 y 2 semanas respectivamente como terapia preoperatoria para esterilizar los quistes en humanos. Un estudio sobre la interacción farmacocinética entre PZQ y ALB (Homeida *et al.*, 1994), demuestra que la administración concurrente de ambas drogas no altera significativamente los parámetros farmacocinéticos estudiados. El OXF que pertenece a la misma familia que ALB (benzimidazoles), podría tener un efecto similar al conjugarse con el PZQ. Se ha demostrado que el PZQ incrementa el metabolito activo del ALB (albendazol sulfóxido), sin embargo no se han realizado estudios sobre la farmacocinética y farmacodinamia del OXF con el PZQ.

En el presente estudio, se encontró un 93% de animales positivos al menos con un quiste a nivel de pulmones y un 87.8% a nivel de hígado, lo cual concuerda con un estudio realizado por Dueger y Gilman (2001) quienes también observaron un mayor porcentaje de quistes pulmonares (72.2%) que hepáticos (60.8%) y por Martínez *et al.* (2003) quienes hallaron un 35 % en pulmones y un 28% en hígado. Este hallazgo difiere a la proporción de quistes en humanos que describe Acha y Szyfres (2003) quien afirma que la localización de los quistes es mayor en hígado que en pulmón, mientras Moro *et al.* (2004), hallaron mayor cantidad de quistes hidatídicos en pulmón (78%) y menor cantidad en hígado (12%).

No hubo diferencia en el promedio de quistes fértiles entre el grupo control y los grupos de tratamiento a nivel pulmonar, mientras que sí hubo una diferencia significativa a nivel hepático entre el grupo control y los grupos tratados, lo cual

sigue la misma tendencia descrita por Dueger *et al* (1999) en donde el OXF fue 2 veces más efectivo en quistes hepáticos que en quistes pulmonares. Aparentemente los quistes hepáticos resultan ser más sensibles a los fármacos empleados que los quistes pulmonares. Una posible explicación de la sensibilidad a los fármacos podría ser la variación genética de las cepas de *E. granulosus*, lo cual no ha sido completamente estudiado en Perú. La variación de presentación de quistes fértiles en los órganos puede explicarse debido a una variación en las cepas, comparada con el índice de presentación de quistes pulmonares y hepáticos en otras latitudes.

En cuanto a la longitud de los quistes evaluados en pulmón, los promedios de los quistes pertenecientes al grupo control fueron significativamente más grandes que los quistes de los grupos de tratamiento. Esta diferencia fue más evidente para los quistes de hígado, en donde los 4 tratamientos empleados mostraron una disminución de la longitud respecto del grupo control. Un resultado similar ha sido descrito por Santos *et al.*, (2008), quienes al finalizar su investigación, encontraron que los quistes tanto de pulmones como de hígado de ovejas sacrificadas habían reducido su tamaño al ser tratadas con ALB, utilizando 45 ovejas divididas en 3 grupos: un primer grupo que no recibió tratamiento, un segundo que recibió 7.5 mg/kg y un tercer grupo que recibió 15mg/kg, por 12 meses a intervalos de 36 y 45 días. Nuestro trabajo fue realizado con 115 ovejas, divididas en 5 grupos, utilizando ALB 30mg/kg + PZQ 40mg/kg en uno de los grupos, combinación de fármacos que fue aplicada una vez a la semana, durante 6 semanas.

El porcentaje de viabilidad de los protoescoléx encontrados en los quistes fértiles, representa el grado de importancia del hospedador intermediario como transmisor de la enfermedad, ya que a mayor viabilidad del quiste habrá un mayor riesgo de infección. En nuestro estudio, la viabilidad de protoescoléx del grupo control para ambos órganos fue mayor que en los grupos tratados. Por ejemplo, a nivel pulmonar, el grupo ALB+PZQ tuvo el menor porcentaje de viabilidad de

protoexcólex (12.7%) seguido por el grupo tratado con OXF+PZQ (15.6%). De otro lado, a nivel hepático, el grupo con menor porcentaje de viabilidad de protoescólex fue el de OXF+PZQ (13.5%) seguido por OXF60 (15.1%) y ALB+PZQ (18.8%). Esto es importante ya que reduciendo la viabilidad de los quistes, la posibilidad de infección de los hospedadores definitivos será menor, y mientras menor sea ésta, menor será la contaminación de pasturas y/o aguas que son consumidas por los hospedadores intermediarios.

Njoroge *et al.* (2005), demostraron una eficacia mayor de parte del OXF en un estudio comparativo entre OXF y ALB en ovejas y cabras dosificadas con dosis iguales (30mg/kgPV), consiguiendo una eficacia de 93.3% al utilizar OXF frente al 60.7% logrado con el ALB. Por otro lado, Casado *et al.* (2001), quienes han publicado ya resultados exitosos en el uso de praziquantel en hidatidosis experimental, decidieron probar el uso de ALB+PZQ en las mismas condiciones, combinación que demostró 100% de efectividad después de 4 meses de tratamiento y 78.1% de efectividad tras 1 mes de tratamiento. Debido a las condiciones establecidas por la SAIS Túpac Amaru, los animales se sacrificaron en un tiempo relativamente corto en comparación con los estudios mencionados, pudiendo esto limitarnos sobre el conocimiento del efecto a largo plazo de los tratamientos utilizados.

La insuficiente respuesta de parte de los tratamientos para eliminar el 100% de los protoescólex presentes en los quistes puede estar relacionado a la farmacodinamia de las drogas en rumiantes, la penetración incompleta en algunos quistes, y/o la variabilidad en la sensibilidad del parásito (Dueger *et al.*, 1999). La gradiente de concentración y el tiempo de exposición son factores relevantes en el proceso de absorción de las drogas (Mottier *et al.*, 2006). También puede verse afectado por las características del quiste, ya sea tamaño, localización, o por el estado inmunológico del hospedador.

OXF+PZQ y ALB+PZQ (OXF y ALB 30mg/kg; PZQ 40mg/kg) son quimioterapias combinadas con cierta efectividad contra la hidatidosis quística en ovinos naturalmente infectados a una dosis de 30 mg/kg de OXF o ALB más 40mg/kg de PZQ en los esquemas de tratamiento utilizados. Estos esquemas no tuvieron efectos adversos sobre los animales, esto indicaría probablemente que el uso de esta droga a estas dosis y por ese tiempo es aparentemente seguro, pues harían falta otras pruebas, como por ejemplo pruebas histológicas para saber si se está dando algún cambio a nivel de parénquima, pruebas enzimáticas, tanto a nivel de hígado como de riñón, para saber si hubo o no variación. Este estudio demuestra que en líneas generales la combinación de fármacos es más efectiva comparada con la acción de un solo fármaco, afirmación que se tendría que poner nuevamente a prueba haciendo las variaciones necesarias, logrando así una mejoría en la respuesta esperada.

Al haber obtenido una menor fertilidad (a nivel de hígado), una menor longitud (tanto en el número total de quistes evaluados, como en los quistes fértiles a nivel de hígado) y una notable baja en la viabilidad de los quistes hallados en animales a los cuales se les aplicó algún tratamiento, podemos concluir que el estudio fue exitoso, sería bueno que se prueben esquemas de tratamiento similares para compararlos y así obtener uno definitivo y totalmente eficaz. Aplicando el tratamiento en hospedadores intermediarios, conjuntamente con una desparasitación periódica en los hospedadores definitivos y una educación sanitaria adecuada, se lograría un efectivo control y/o erradicación de la enfermedad.

VI. CONCLUSIONES

- Los quistes hepáticos de los animales de los grupos tratados a diferencia de los animales del grupo control mostraron un menor porcentaje de fertilidad.
- Los quistes de los grupos tratados manifestaron una menor viabilidad de los protoescólex que para el grupo control.
- Los quistes pertenecientes a los animales tratados tanto a nivel de pulmón como de hígado tuvieron una menor longitud.
- La combinación de fármacos reflejó ser más eficaz que el uso único de fármacos en ovinos naturalmente infectados con hidatidosis, demostrando en ambos casos (ALB+PZQ y OXF + PZQ) una reducción del porcentaje de la viabilidad de los protoescólex de más del 70% a nivel pulmonar y más del 59% a nivel hepático.
- El tratamiento combinado de OXF+PZQ, mostró 73% y 70% de reducción de viabilidad de los protoescólex a nivel pulmonar y hepático respectivamente, que si bien no fueron los porcentajes de eficacia más altos, fueron los resultados que expresan una mejor acción de los fármacos contra la hidatidosis a nivel de todo el organismo animal.

VII. RECOMENDACIONES

- Suplir el uso de fármacos solos utilizados a altas dosis, por fármacos combinados a dosis menores en investigaciones posteriores.
- Continuar realizando estudios *in vivo* con ovinos naturalmente infectados con hidatidosis utilizando los fármacos combinados y variando las dosis y/o intervalos de dosificación para así poder llegar a establecer un adecuado y eficaz esquema de tratamiento.
- Establecer un plan de control y erradicación de la hidatidosis animal a nivel de comunidades endémicas e incidir en la educación sanitaria a nivel de población, tanto rural como urbana.

VIII. LITERATURA CITADA

1. **Acha y Szyfres. 2003.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 3ra Ed., Vol III. p 195-208. OPS. Publicación Técnica y Científica (580). EUA.
2. **Alva, P., Cornejo, W., Sevilla, C. y A. Huiza. 2008.** Encuesta serológica para hidatidosis humana por la prueba de Doble Difusión Arco 5 en la Provincia de Chupaca, Junín, Perú. Rev Peru Med Exp Salud Publica. 25(1):149-52.
3. **Ammann, R. W. and J. Eckert. 1995.** Clinical diagnosis and treatment of echinococcosis in humans, p. 411-463. In R. C. A. Thompson and A. J. Lymbery (ed.), Echinococcus and hydatid disease. CAB International, Wallingford, United Kingdom.
4. **Apt, W., Pérez, C., Galdamez, E., Campano, S., Vega, F., Vargas, D., Rodríguez, J., Retamal, C., Cortés, P., Zulantay, I. y P.H. de Rycke. 2000.** Equinococosis/hidatidosis en la VII región de Chile: diagnóstico e intervención educativa. Rev Panam Salud Publica. 7(1). Washington.
5. **Arambulo III, P. 1996.** Public health importance of cystic echinococcosis in Latin América. Acta Tropica. 67: 113-124.
6. **Arias, J. 1999.** Fisiopatología quirúrgica. Tratamientos, infecciones, tumores. p 445-447. Editorial Tebar. España.
7. **Atalay, S., Keles, H. and M. Haligur. 2005.** Unilocular Splenic Hydatidosis In A Sheep. The Internet Journal of Veterinary Medicine. 2(1).
8. **Atías, A. 1994.** Parasitología clínica. Publicaciones Técnicas Mediterráneo. Santiago. Chile.

9. **Barriga, O. 2002.** Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América Latina. p. 157-159, 164-166. Editorial Germinal. Santiago de Chile.
10. **Bell, R. 1996.** IgE, allergies and helminth parasites: a new perspective on an old conundrum. *Immunol Cell Biol.* 74:337-345.
11. **Blanton, R. and T. Wachira. 1998.** Oxfendazole treatment for cystic hydatid disease in naturally infected animals. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Parasitología latinoAmericana.* 42:601-605.
12. **Booth, N.H. y L.E. Mc Donald. 1987.** Farmacología y Terapéutica veterinaria. Vol III. p. 137-149. Editorial Acribia. S.A. Zaragoza. España.
13. **Borchert, A. 1981.** Parasitología Veterinaria. p. 188-195. 3ra. Ed., Editorial Acribia. Zaragoza. España.
14. **Bowman, D., Lynn, R., Eberhard, M. y J. Georgi. 2004.** Parasitología para veterinarios. 8va Ed. p. 150-153. Editorial Elsevier. España.
15. **Budke, C., Deplazes, P. and P. Torgerson. 2006.** Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerging Infectious Diseases.* 12(2):296-303.
16. **Cabrera, P., Irabedra, P., Orlando, D., Rista, L., Harán, G., Viñals, G., Blanco, M., Alvarez, M., Elola, S., Morosoli, D., Moraña, A., Bondad, M., Sambrán, Y., Heinzen, T., Chans, L., Piñeyro, L., Pérez, D. and I. Pereyra. 2003.** National prevalence of larval echinococcosis in sheep in slaughtering plants *Ovis aries* as an indicator in control programmes in Uruguay. *Acta Tropical* 85: 281-85.
17. **Carmena, D., Benito, A. y E. Eraso. 2007.** Avances recientes en el inmunodiagnóstico de la hidatidosis humana. 25(4): 263-69.
18. **Casado, N., Urrea-París, M., Moreno, M. and F. Rodríguez-Cabeiro. 2001.** Combined praziquantel and albendazole chemoprophylaxis in experimental hydatidosis. *Parasitol Res* 87: 787-789.
19. **Chrieki, M. 2002.** Echinococcosis-An emerging parasite in the immigrant population. *Américan Family Physician.* 66(5): 817-20.

20. **Cobo, F.; Yarnoz, C.; Sesma, B.; Fraile, P.; Aizcorbe, M.; Trujillo, R.; Diaz-de-Liano, A. and M. Ciga. 1998.** Albendazole plus praziquantel versus albendazole alone as a pre-operative treatment in intra-abdominal hydatidosis caused by *Echinococcus granulosus*. *Tropical Medicine & International Health*. 3(6):462-466
21. **Cordero, M. y F. A. Martínez. 1999.** *Parasitología Veterinaria*. p. 341-349. Editorial Mc Graw-Hill InterAmérica de España. S.A.U. Madrid. España.
22. **Cortes, A., Martínez, N. y S. Parraguirre. 2002.** Hidatidosis por estudio citológico e histológico. Presentación de un caso. *Rev Hosp Gral Dr. M Gea González*. 5(1-2):42-45.
23. **Craig, P. 1986.** Detection of specific circulating antigen, immune complexes and antibodies in human hidatidosis from Turkana (Kenya) and Great Britain, by enzyme-immunoassay, *Parasite Immunol*. 8:171-188.
24. **Daeki, A., Craig, P. and M. Shambesh. 2000.** IgG-subclass antibody responses and the natural history of hepatic cystic echinococcosis in asymptomatic patients. *Am Trop Med Parasitol*. 94:319-328.
25. **Denegri, G., Elissondo, M.C. y M. Dopchiz. 2002.** Situación de la Hidatidosis – Echinococcosis en la República Argentina. Editorial Martin. Argentina.
26. **Diccionario Médico Roche. 1994.** 1ra Ed. Ediciones Doyma S.A. Barcelona. España.
27. **Dueger, E. and R. Gilman. 2001.** Prevalence, intensity, and fertility of ovine cystic echinococcosis in the central Peruvian Andes. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 95: 379-383.
28. **Dueger, E., Moro, P. and R. Gilman. 1999.** Oxfendazole treatment of sheep with naturally acquired hydatid disease. *Antimicrobials Agents and Chemotherapy* 43: 2263-2267.
29. **Eckert, J., Thompson, R., Lymbery, A., Pawlowski, Z., Gottstein, B. and U. Morgan. 1993.** Further evidence for the occurrence of a distinct strain of *Echinococcus granulosus* in European pigs. *Parasitol. Res.* 79: 42-48.

30. **Eckert, M., Gemmell A., Meslin, F. and Z. Pawlowski. 2001.** WHO/OIE Manual on echinococcosis in humans and animals: a public health problem of global concern. World Organisation for Animal Health, Paris, France.
31. **Eckert, J. and P. Deplazes. 2004.** Biological, Epidemiological, and Clinical Aspects of Echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. Clin Microbiol Rev. 2004 January; 17(1):107-135
32. **El-On, J. 2003.** Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. Acta Tropica 85: 243-252.
33. **Fasishi, M., Hobbs, R., Adams, P., Mobedi, I., Morgan-Ryan, U. and R. Thompson. 2002.** Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. Parasitology 125:367-373
34. **Ferreira, C. and Irabedra, P. 2007.** Cystic echinococcosis as a public health problem in Latin América and new approaches to its control. Neotropical Helminthology. v. 1. 2: 55-57.
35. **González, I., Díaz, M., Núñez, F. y O. González. 2001.** Infección por *Echinococcus granulosus* (quiste hidatídico). Reporte de un caso. Rev Cubana Med Trop 53(3):217-21.
36. **González, J. 2007.** Características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas de la hidatidosis en pediatría del Hospital Daniel Alcides Carrión – Huancayo, durante los años 2004-2005-2006. Prospect. Univ. 4(2): 15-19.
37. **Gottstein, B. 2003.** Geographic and Travel Medicine. Major Tropical Syndromes by body system: Systemic Infections. Hydatid disease. Cap 169.
38. **Guerrant, R., Walker, D. y P. Weller. 2002.** Enfermedades infecciosas tropicales. p 498-504 . Editorial Elsevier. España.
39. **Holeman, B. and D. Heath. 1997.** The early stages of *Echinococcus granulosus* using worm secretory antigen. Int J Parasitol. 5:395-399.
40. **Homeida M.; Copeland W.; Ali, M. and D. Hamon. 1994.** Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in sudanese men. Ann of Trop Med and Parasitol. 88(5): 551-559.

41. **Hunter, G., Thomas, S., Magill, A. and R. Kersey. 2000.** Hunter's tropical Medicine and Emerging Infectious Diseases. W.B.S. Company. Philadelphia. p 866-71.
42. **Jensen, O., Fernandez, E., Fernandez, R., Iriarte, J., Sánchez, P., Lightowlers, M. y D. Heath. 2003.** Inmunización del hospedador intermediario. Su utilización en programas de control. Programa de Control de la Hidatidosis, Dirección de Patologías Prevalentes y Epidemiología, Ministerio de Salud, Chubut, Argentina.
43. **Junquera, J., Esquena, S., Martos, R., Ramírez, C., Salvador, C., Celma, A., Trilla, E., De Torres, I. y J. Morote. 2005.** Quiste hidatídico renal simulando hipernefroma. Actas Urol Esp. 29(2): 223-225.
44. **Kassai, T. 2002.** Helmintología Veterinaria. p. 44-49,68. Editorial Acribia. España.
45. **Kern, P. 2003.** *Echinococcus granulosus* infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. Langenbecks Arch Surg. 388:413-420.
46. **Khuroo, M. 2002.** Hydatid disease: current status and recent advances. Annals of Saudi Medicine 22: 56-64.
47. **King, C., Low, C. and T. Nutman. 1993.** IgE production in human helminth infection. Reciprocal interrelationship between IL-4 and IFN-gamma. J Immunol. 151:458-465.
48. **Kittelberger, R., Reichel, M., Jenner, J., Heath, D., Lightowlers, M., Moro, P., Ibrahim, M., Craig, P. and J. O'Keefe. 2002.** Evaluation of three enzyme-linked immunosorbent assays (ELISAs) for the detection of serum antibodies in sheep infected with *Echinococcus granulosus*. Veterinary Parasitology 110: 57-76.
49. **Köse, M. and F. Kircali. 2008.** Prevalence of cystic echinococcosis in slaughtered cattle in Afyonkarahisar. Turkish Society for Parasitology. 32(1): 27-30.
50. **Lapage, G. 1983.** Parasitología Veterinaria. 8va. Ed., p. 259-299. Editorial Continental S.A. México DF.

51. **Larrieu, E., Belloto, A., Arambulo III, P. y H. Tamayo. 2004.** Echinococcosis quística: epidemiología y control en América del Sur. *Parasitol Latinoam* 59: 82-89.
52. **Larrieu, E. 2003.** Manual de epidemiología y salud pública veterinaria. facultad de Ciencia Veterinarias. U.N. La Pampa. Argentina.
53. **Larrieu, E., Costa, M., Cantoni, G., Labanchi, J., Bigatti, R. and Pérez, A. 2000.** Control program of hydatid disease in the province of Río Negro Argentina. 1980-1997. *Bol. Chil. Parasitol.* 55(3-4):
54. **Legua, P. 2002.** Hidatidosis. *Rev Med Hered* 13(3): 77-78.
55. **Leguia, G., y E. Casas. 1999.** Enfermedades parasitarias y atlas parasicológico de camélidos sudamericanos. p 68-73. 1ra Ed. Editorial de Mar EIRL.
56. **Lightowlers, M. 2002.** Vaccines for control of cysticercosis and hydatidosis, p. 381-391. *In* P. Craig and Z. Pawlowski (ed.), *Cestode zoonoses: echinococcosis and cysticercosis, an emergent and global problem.* IOS Press, Amsterdam, The Netherlands.
57. **Lightowlers, M., Jensen, O., Fernandez, E., Iriarte, J., Woollard, D., Gauci, C., Jenkins, D. and D. Heath. 1999.** Vaccination trials in Australia and Argentina confirm the effectiveness of the EG95 hydatid vaccine in sheep. *Int J Parasitol.* (4): 531-4.
58. **Macpherson, C., Bartholomot, B. and B. Frider. 2003.** Application of ultrasound in diagnosis, treatment, epidemiology, public health and control of *Echinococcus granulosus* and *E. multilocularis*. *Parasitology*, 127, S21-S35. Cambridge University Press.
59. **Manterola, C., Cuadra, A., Fonseca, F., Bustos, L. y J. Hinostroza. 2003.** Utilidad de DD5 y ELISA-IgG como pruebas diagnósticas específicas en pacientes con hidatidosis hepática. *Rev. Chilena de Cirugía.* 55(1): 26-29.
60. **Márquez, D. 2003.** Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Revista Corpoica* 4: 55-71.
61. **Martínez, M., Galarza, E., Rodríguez, J., Leguía, G. y G. Montes. 2003.** Prevalencia y fertilidad de quistes hidatídicos en ovinos de raza Junín y

- echinococcosis canina en una ganadería de la sierra central del país. Rev peru Parasitol 16: 14-17.
62. **Mc Manus, D., Zhang, W., Li, J. and P. Bartley. 2003.** Echinococcosis. Lancet. 362:1295-1304.
63. **Melhorn, H., y G. Piekarski. 1993.** Fundamentos de Parasitología. Parásitos del hombre y de los animales domésticos. 3ª. Ed., p. 205-213. Editorial Acribia. S. A.. Zaragoza. España.
64. **Miranda, R., Merchak, A., Ferrier, P., Villarroel, A. y O. Edding. 2002.** Quiste hidatídico cardiopericardico: presentación de dos casos clínicos. Rev. Chil. Radiol 8(3): 123-126.
65. **Moro, P., Mcdonald, J., Gilman, R., Silva, B., Verástegui, M., Malqui, V., Lescano, G., Falcón, N., Montes, G. and H. Bazalar. 1997.** Epidemiology of *Echinococcus granulosus* in the central Peruvian Andes. Bulletin of the World Health Organization 75: 553-561.
66. **Moro, P., Lopera, L., Cabrera, M., Cabrera, G., Silva, B., Gilman, R. and M. Moro. 2004.** Short report: endemic focus of cystic echinococcosis in a coastal city of Peru. Am. J. Trop. Med. Hyg. 71(3): 327-329.
67. **Moro, P., Caveró, C., Tambini, M., Briceño, Y., Jiménez, R. y L. Cabrera. 2005.** Prácticas, conocimientos y actitudes sobre la hidatidosis humana en poblaciones procedentes de zonas endémicas. Rev Gastroenterol Perú. (28): 43-49.
68. **Moro, P. and P. Schantz. 2006.** Cystic echinococcosis in the Américas. Parasitology International 55: S181-S186. **Morris, D.; Richards, K.; Clarkson, M. and D. Taylor. 1990.** Comparison of albendazole and praziquantel therapy of *Echinococcus granulosus* in naturally infected sheep. Veterinary Parasitology. 36: 83-90.
69. **Mottier, L., Alvarez, L., Ceballos, L. and C. Lanusse. 2006.** Drug transport mechanisms in helminth parasites: Passive diffusion of benzimidazole anthelmintics. Experimental Parasitology. 113(1): 49-57.

70. **Muñoz, P. 2007.** Comentario Editorial: Diagnóstico y tratamiento de la hidatidosis. *Rev. chil. infectol.* 24(2): 153-154.
71. **Navarrete, N., Jersic M. and R. Denis. 1995.** Comparison of 3 techniques in the serological diagnosis of human hydatidosis. 50(3-4):97-100.
72. **Njoroge, P., Mbithi, P., Wachira, T., Gathuma, J., Gathura, P., Maitho, T., Magambo, J. and E. Zeyhle. 2005.** Comparative study of albendazol and oxfendazole in the treatment of cystic echinococcosis in sheep and goats. *Intern J Appl Res Vet Med.* 3:97-101.
73. **Noemi, I., Viovy, A., Zamorano. R., Blanco, A., Revello, D., Vojkovic, M. y J. Cerva. 2003.** Hidatidosis en la infancia: Albendazol en su tratamiento médico y quirúrgico. *Rev. chil. infectol.* 20(4): 229-234.
74. **Núñez, E., Calero, D., Estares, L. y A. Morales. 2003.** Prevalencia y factores de riesgo de hidatidosis en población general del distrito de Ninacaca-Pasco, Perú 2001. *An. Fac. Med.* 64(1): 34-42.
75. **Pearson, M., Le, T., Zhang, L., Blair, D., Dai, T. and D. McManus. 2002.** Molecular taxonomy and strain analysis in *Echinococcus*, p. 205-219. *In* P. Craig and Z. Pawlowski (ed.), *Cestode zoonoses: echinococcosis and cysticercosis, an emergent and global problem.* IOS Press, Amsterdam, The Netherlands.
76. **Pérez, A., Costa, M., Cantoni, G., Mansini, S., Mercapide, C., Herrero, E., Volpe, M., Araya, D., Talmon, G., Chiosso, C., Vázquez, G., Del Carpio, M., Santillán, G. y E. Larrieu. 2006.** Vigilancia epidemiológica de la equinococcosis quística en perros, establecimientos ganaderos y poblaciones humanas en la provincia de Río Negro. *Medicina (B. Aires).* 66(3): 193-200.
77. **Pinto, P., Ramesh, T. y R. Parra. 2002.** Albendazol en el tratamiento de la hidatidosis pulmonar. *Rev. Chilena de Cirugía.* 64(3): 265-268.
78. **Polat, P., Kantarci, M., Alper, F., Suma, S., Koruyucu, M. and A. Okur. 2003.** Hydatid disease from head to toe. *Radiographics.* 23: 475-494.
79. **Quiroz, A. 1980.** *Parasitología veterinaria.* 3ra. Ed. p 309-310.

80. **Ramajo, M. y S. Vicente. 1984.** Cenurosis e Hidatidosis. El perro como principal reservorio. 1ra Ed. Instituto de recursos Naturales y Agrobiología.
81. **Ramos. 2006.** Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina - N° 159 – Julio 2006. Pág. 12-16.
82. **Reinemeyer, C. y C. Courtney. 2003.** Quimioterapia de las enfermedades parasitarias. En: Farmacología y terapéutica veterinaria. Adams, H.R. (ed). p 1011-1047. Editorial Acribia. 3ra. Ed. España.
83. **Rickard, M. and J. Willams. 1982.** Hidatidosis/cisticercosis immune mechanisms and inmunization against infection. Adv. Parasitol. 21:229-296.
84. **Rigano R., Profumo, E., Teggi, A. and A. Siracusano. 1996.** Production of IL-5 and IL-6 by peripheral blood mononuclear cells (PMBC) from patients with *Echinococcus granulosus* infection. Clin Exp Immunol. 105:456-459.
85. **Riley, E., Dixon, J., Jenkins, P. and D. Cox. 1985.** The immune response to *Echinococcus granulosus* sequential histological observations of lymphoreticular and connective tissues during early murine infection. J Comp Pathol. 95:93-104.
86. **Robertson, E. 1987.** Fármacos contra cestodos y trematodos. En: Farmacología y terapéutica veterinaria. Vol. II. Booth, N.H.; L.E. McDonald (eds). p 125-130. Editorial Acribia, SA. España.
87. **Rojas, M. 2002.** Cisticercosis e hidatidosis. Metacestodiasis de perentorio control en el Perú.
88. **Rosenzvit, M., Zhang, L., Kamenetzky, L., Canova, S., Guarnera, E. and D. McManus. 1999.** Genetic variation and epidemiology of *Echinococcus granulosus* in Argentina. Parasitology 118:523-530.
89. **Saint Martin, G. and Chiessa, J. 1984.** Falling snowflakes, an ultrasound sign of hydatid sand. J Ultrasound Med. 3:256-257.
90. **Salgado, D., Suárez-Ognio, L. y R. Cabrera. 2007.** Características clínicas y epidemiológicas de la equinococosis quística registrados en un área endémica en los andes centrales del Perú. Neotropical Helminthology. 1(2): 69-83.
91. **Sánchez, C. 2002.** Hidatidosis. Pequeños rumiantes 3(2): 9-15.

92. **Santos, H., Santos, A. and M. de la Rue. 2008.** The action of albendazole on hydatid cyst in sheep experimentally infected with eggs of *Echinococcus granulosus*. Journal of Helminthology. 92:109-112.
93. **Schantz, P. 2006.** Progress in diagnosis, treatment and elimination of echinococcosis and cysticercosis. Parasitology International 55: S7-S13.
94. **Soulsby, E. 1987.** Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos. p 118-126. 7ma. Ed. Nueva Editorial InterAmérica. México DF.
95. **Stiglich, M., Vega-Briceño, L., Gutiérrez, M., Trefogli, P. y P. Chiarella. 2004.** Hidatidosis pulmonar pediátrica: Reporte de 12 años de experiencia. Rev Chil Pediatr. 75(4): 333-338.
96. **Sumano, H. y L. Ocampo. 1997.** Farmacología veterinaria. 2ª. Ed., p. 255-266. Editorial Mc Graw-Hill InterAmérica. México.
97. **Sumano, H. y L. Ocampo. 2006.** Farmacología veterinaria. 3ra. Ed., p. 454-89. Editorial Mc Graw-Hill InterAmérica. México.
98. **Tellez, G. 1998.** Tratado de cirugía cardiovascular. p 430-444. Editorial Díaz de Santos. España.
99. **Thompson, R. y D. McManus. 2002.** Towards a taxonomic revision of the genus *Echinococcus*. Trends Parasitol. 18:452-457.
100. **Tizard, I. 2002.** Inmunología Veterinaria. p 303-318. McGraw-Hill InterAmérica. 6ta. Ed. México.
101. **Torgerson, P. 2003.** Economic effects of echinococcosis. Acta Tropica. 85: 113-118.
102. **Urquart, G., Armour, J. y L. Duncan. 2001.** Parasitología veterinaria. p. 144-146. Editorial Acribia. España.
103. **Vera, G.; Venturelli, F.; Ramírez, J. y A. Venturelli. 2003.** Hidatidosis humana. Instituto de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile.17:88-94.
104. **Wen, H., New, R. and S. Craig. 1993.** Diagnosis and treatment of human hydatidosis. Br J Clin Pharmacol. 35(6): 565-574.

105. **Wood, A. 1996.** Drug therapy. The New England Journal of Medicine. 334(18): 1178-84.
106. **World Health Organization, Department of Communicable Disease, Surveillance and Response. 2001.** "PAIR: Puncture, Aspiration, Injection, Re-Aspiration an option for the treatment of cystic echinococcosis". WHO/CDS/CSR/APH. 6p. 27-33.
107. **Yong W., Heath, D. and F. Van Knappen. 1984.** Comparison of cestode antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay for the diagnosis of *Echinococcus granulosus*, *Taenia hydatigena* and *Taenia ovis*. Parasite Immunol. 1:27-38.
108. **Zhang W., Li, J. and D. McManus. 2003.** Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. Clinical Microbiology Reviews. 16:18-36.
109. **Zhang, W. and Zao, D. 1992.** A comparison of calcification of hydatid cysts in sheep pastured and post-fed. Chin. J. Vet. Sci. Technol. 22:28-29.

Páginas On Line :

1. Información Educativa Boletín Semanal: ¡DEJARSE LAMER POR EL PERRO PUEDE PROVOCARLE HIDATIDOSIS! Disponible en : http://www.gham-tv.com/boletines/Boletin_26/otrasnoticias.htm
2. Organización De las Naciones Unidas (ONU). Disponible en : <http://www.onu.org.pe/Publico/CentroPrensa/ListaNoticias.aspx>
3. Portal agrario. Ministerio de Agricultura del Perú. Disponible en : http://www.minag.gob.pe/pec_real_ovinos.shtml
4. Servicio Nacional de Sanidad Agraria (SENASA). Perú. Disponible en : http://www.senasa.gob.pe70/sanidad_animal.aspx

IX. ÍNDICE

	A	equinococcus, 16	
adulto, 5			F
albendazole, 1,29		factores de riesgo, 12	
	B	fértiles, 53	
benzimidazoles, 35		fluido, 8	
	C		H
caninos, 15		hijas, 8	
capa, 8		hospedadores definitivos, 9	
cepa, 4,5		hospedadores intermediarios, 10	
ciclo biológico, 9		huevos, 7	
cirugía, 33			I
control, 36		infértiles, 46	
	D	inmunidad, 21	
diagnóstico, 25			M
diferencia estadística, 45,46,47,48		metacestodo, 9	
	E	membrana, 8	
<i>E. granulosus</i> , 4, 6, 12			O
eosina, 42		oxfendazol, 35	
epidemiología, 12			

P

PAIR, 33

praziquantel, 2, 31

prevalencia, 26

prevención, 36

proglótidos, 10

proligeras, 8

protoescólex, 9

Q

quimioterapia, 17

quiste hidatídico, 34, 44

quistes hepáticos, 45

R

respuesta biológica, 9

S

signos clínicos, 24

T

taxonómicamente, 3

temperatura, 12

tratamiento, 33

V

viabilidad, 54, 56

