

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA

ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA VETERINARIA

**Asociación de oxfendazol y nitazoxanida como
tratamiento contra hidatidosis en ovinos naturalmente
infectados**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Médico Veterinario

AUTOR

Lucía Graciela VILLARREAL YUPTON

Lima - Perú

2007

A Dios todopoderoso, por brindarme una segunda oportunidad para cumplir mis sueños.

A mi madre Rosa Amelia, por demostrarme que con trabajo y respeto se llega muy lejos en la vida, y en especial por estar a mi lado en todo momento.

A mis hermanos Christian y Jessica, por darme su apoyo cuando más lo necesité y por seguir apoyándome ahora.

Agradezco a la SAIS Túpac Amaru por las facilidades brindadas para realizar este proyecto de investigación y el gran cariño y amabilidad que todos los miembros de su comunidad nos mostraron durante la ejecución de este trabajo.

Agradezco al Dr. César Gavidia por su paciencia, por ser un amigo antes que un profesor, por su confianza y por todas las enseñanzas que aún me brinda a lo largo de este camino de ser veterinaria.

Agradezco al equipo de Medicina Veterinaria Preventiva de la FMV-UNMSM: Dr. Eduardo, Dr. Luis, César, Bere, Jessica, Yeny, Roxana, Lily, Noelia, Lelia, por el gran apoyo brindado para la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco a Carlita, Juan Carlos, Rocío, Felipe, Shirley, Milena, Katya, Christian, Roberto, Alfonso. Son los mejores amigos que se pueden tener.

ÍNDICE

CONTENIDO	Pág.
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. Generalidades de <i>Echinococcus granulosus</i>	3
2.2. Características morfológicas del parásito	5
2.3. Ciclo biológico	9
2.4. Inmunidad parasitaria	11
2.5. Hidatidosis	13
2.5.1. Epidemiología	14
2.5.2. Manifestaciones clínicas	16
2.5.2.1. En los animales	16
2.5.2.2. En los humanos	17
2.5.3. Patología	17
2.5.4. Diagnóstico	18
2.5.4.1. En los animales	18
2.5.4.2. En los humanos	19
a. Imagenología	19
b. Serología	19
2.5.5. Tratamiento	20
2.5.5.1. En los animales	20
2.5.5.2. En los humanos	20
a. Mebendazol	21
b. Albendazol	21
c. Prazicuantel	22

d. Drenaje percutáneo	23
2.5.6. Control y prevención	23
2.5.7. Impacto económico y de salud pública	25
2.6. Oxfendazol	25
2.6.1. Propiedades químicas	26
2.6.2. Farmacocinética	26
2.6.3. Farmacodinamia	28
2.6.4. Espectro de actividad	29
2.6.5. Toxicidad	30
2.6.6. Interacción con otros fármacos	31
2.6.7. Dosificación y administración	31
2.7. Nitazoxanida	31
2.7.1. Propiedades químicas	31
2.7.2. Farmacocinética	32
2.7.3. Farmacodinamia	33
2.7.4. Espectro de actividad	34
2.7.5. Toxicidad	35
2.7.6. Interacción con otros fármacos	36
III. MATERIALES Y MÉTODOS	37
3.1. Lugar de estudio	37
3.2. Animales	38
3.3. Tratamiento de los animales	38
3.4. Recolección de órganos	39
3.5. Análisis de laboratorio	39
3.6. Análisis de datos	41

IV. RESULTADOS	42
V. DISCUSIÓN	49
VI. CONCLUSIONES	56
VII. RECOMENDACIONES	57
VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA	58
IX. APÉNDICES	66

LISTA DE CUADROS

N°	Título	Pág.
Cuadro 1.	Número de animales que iniciaron, finalizaron (%) y que fueron extraviados (%) en el estudio.	42
Cuadro 2.	Peso inicial y final por grupo de tratamiento.	43
Cuadro 3.	Número de animales positivos según localización de los quistes hidatídicos por grupo de tratamiento.	44
Cuadro 4.	Número total y promedio de quistes hidatídicos por órgano afectado y grupo de tratamiento.	45
Cuadro 5.	Diámetro promedio (largo y ancho) de los quistes hidatídicos por órgano y grupo de tratamiento.	45
Cuadro 6.	Número y proporción de quistes hidatídicos fértiles por grupo de tratamiento.	46
Cuadro 7.	Porcentaje de distribución de los tipos de líquido hidatídico por órgano y grupo de tratamiento.	47
Cuadro 8.	Número y porcentaje de quistes hidatídicos degenerados en hígado y pulmón por grupo de tratamiento.	48

LISTA DE FIGURAS

N°	Título	Pág.
Figura 1.	Fórmula estructural del oxfendazol	26
Figura 2.	Vía metabólica del oxfendazol	28
Figura 3.	Fórmula estructural de nitazoxanida	32
Figura 4.	Vía metabólica de nitazoxanida	33
Figura 5.	Ubicación del área de estudio	37

LISTA DE APÉNDICES

N°	Título	Pág.
Apéndice 1.	Hoja de registro de los ovinos beneficiados	67
Apéndice 2.	Hoja de registro de quistes hidatídicos examinados.	68

LISTA DE ABREVIATURAS

ABZ	Albendazol
ABZSO	Albendazol sulfóxido
ABZSO ₂	Albendazol sulfona
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ELISA	Prueba de inmunoabsorbancia ligada a enzimas
IEP	Inmunoelectroforesis
IFN	Interferon
IL	Interleucina
FBZ	Fenbendazol
kDa	Kilodalton
MBZ	Mebendazol
NTZ	Nitazoxanida
OXF	Oxfendazol
PAIR	Punción-aspiración-inyección-reaspiración
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PFOR	Piruvato ferredoxin oxidoreductasa
PZ	Prazicuantel
RM	Resonancia magnética
TC	Tomografía computarizada
Th	Linfocito T cooperador
TIZ	Tizoxanida
TNF	Factor de necrosis tumoral

RESUMEN

La hidatidosis es una de las zoonosis más importantes en salud pública debido a que afecta a la población económicamente activa e impacta directamente sobre la producción animal. Además, hay una pobre respuesta de esta infección a la mayoría de quimioterapéuticos. Se probaron dos tratamientos con la finalidad de evaluar la eficacia de los fármacos antiparasitarios oxfendazol y nitazoxanida sobre quistes hidatídicos en ovinos naturalmente infectados. Grupo 1: OXF 30 mg/kg 1 vez a la semana durante 11 semanas; Grupo 2: OXF (30 mg/kg) + NTZ (15 mg/kg) 1 vez a la semana durante 11 semanas; Grupo 3: animales control (placebo). En los animales tratados hubo una ganancia de peso de 3.1 kilos, aunque no hubo diferencia estadísticamente significativa con los animales control. Se halló una proporción pulmón a hígado de 1.97:1, una fertilidad en quistes para el grupo OXF de 12%, para el grupo OXF+NTZ de 15% y para el grupo control de 65%. La viabilidad de los protoescólex en los animales tratados fue 20% (OXF) y 19.5% (OXF+NTZ) y en los animales no tratados fue del 50%. El porcentaje de degeneración de quistes fue del 93% para el grupo OXF, 90% para el grupo OXF+NTZ y 67% para el grupo control. Se concluye que el tratamiento con OXF y con la combinación OXF+NTZ resultó eficaz contra hidatidosis en los esquemas de dosificación utilizados.

Palabras clave: oxfendazol, nitazoxanida, ovinos, fertilidad, viabilidad.

ABSTRACT

Hydatidosis is a more important zoonosis in public health because affects the economically active population and causes impact directly on the animal production. In addition, there is a poor response of this infection to most chemotherapeutic agents. Two treatments were proven with the purpose to evaluate the efficacy of antiparasitic drugs oxfendazole and nitazoxanide on hydatid cyst in naturally infected sheep. Group 1: OXF 30 mg/kg once per week for 11 weeks, group 2: OXF (30 mg/kg) +NTZ (15 mg/kg) once per week for 11 weeks, group 3: control animals (placebo). In treated animals there was a gain of weight of 3.1 kg although there was statistically no significant difference with the control animals. Was a proportion lung to liver of 1.97:1, fertility in cysts for group OXF of 12%, group OXF+NTZ of 15% and 65% for the control group. The viability of protoscolex in the treated animals was 20% (OXF) and 19,5% (OXF+NTZ) and in the no treated animals was 50%. The percentage of degeneration of cysts was 93% for group OXF, 90% for group OXF+NTZ and 67% for the control group. One concludes that the treatment with OXF and the combination OXF+NTZ was efficacy against hydatidosis in dosification schemes used.

Keywords: oxfendazole, nitazoxanide, sheep, hydatid cyst, fertility, viability.

I. INTRODUCCIÓN

La sierra de Junín es uno de los principales lugares de crianza de ovinos en el país. Aproximadamente un millón de ovejas comparten las mismas pasturas y manejo a lo largo de su vida productiva. Los ovinos de la localidad de Pachacayo (Junín) son criados de forma extensiva junto con bovinos y equinos, están dispersos en un área de 21.7 km² y la población es aproximadamente de un millón de cabezas. Asimismo, los perros usualmente son utilizados para el cuidado y control de los rebaños.

En este contexto, la hidatidosis es una de las zoonosis más importantes en los Andes peruanos. Es causada por el cestodo *Echinococcus granulosus* de la familia *Taeniidae* cuyo hospedero definitivo es el perro doméstico y diversos cánidos salvajes (Urquhart *et al.*, 2001; Acha y Szyfres, 2003). La etapa intermedia invasiva (metacestodo) toma la forma de un quiste que va en aumento, principalmente en el hígado y pulmones del ganado doméstico y silvestre, los hospederos intermediarios (Urquhart *et al.*, 2001).

El hombre es un hospedero intermediario accidental al tener un contacto directo con el perro. Además, sus hábitos sanitarios lo convierten en el principal responsable de la perpetuación de la infección al alimentar a los perros con vísceras con quistes hidatídicos (Barriga, 2002; Khuroo, 2002; Zhang *et al.*, 2003).

El ovino no sólo es la especie económicamente más importante en la sierra peruana, también es el hospedero intermediario más importante de la hidatidosis por varias razones: la tasa de infección suele ser alta en esta especie, 90% o más de sus quistes suelen ser fértiles, mantienen una asociación estrecha con los perros y son animales que se sacrifican frecuentemente en las casas para consumo doméstico, quedando las vísceras a disposición de los perros (Acha y Szyfres, 2003).

En el Perú la hidatidosis es endémica y ha sido reconocida como un importante problema de salud pública (Moro *et al.*, 1997) al considerarse los altos costos de internamiento y tratamiento de las personas afectadas, así como la pobre respuesta de esta infección a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos (Blanton *et al.*, 1998). Actualmente no existen larvicidas cestódicos eficaces para el tratamiento de esta enfermedad en ovinos causando elevadas pérdidas para la ganadería debido al valor de las vísceras decomisadas y las pérdidas en la producción de lana, carne y leche (Núñez *et al.*, 2003; Larrieu *et al.*, 2004; Moro y Schantz, 2006).

Este estudio analiza nuevos métodos para el tratamiento contra la hidatidosis en ovinos, lo que constituirá la base para el establecimiento de mejores estrategias para evitar las pérdidas económicas por decomisos en el ganado además de controlar el aumento de la tasa de infección de esta enfermedad en humanos.

Por otro lado, los ovinos se están tomando como modelo para evaluar el uso potencial de diversos fármacos para el tratamiento de hidatidosis humana ya que el proceso es similar en ambas especies. Los resultados obtenidos con antiparasitarios bencimidazólicos como flubendazol, mebendazol o albendazol en ganado ovino coinciden con los resultados observados en la especie humana (García *et al.*, 1997; Sánchez, 1999).

II. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

2.1. Generalidades de *Echinococcus granulosus*

La hidatidosis tiene una amplia distribución mundial y se presenta en casi todos los climas. Es producida por el metacestodo de la tenia *Echinococcus granulosus*. Es una zoonosis que está muy relacionada con la ganadería de régimen extensivo, con infraestructuras sanitarias deficientes asociadas generalmente a bajos niveles socioeconómicos y a la ausencia de educación sanitaria. Además, tiene un fuerte impacto económico por el decomiso de los órganos afectados (Sánchez, 1999; Acha y Szyfres, 2003).

En el transcurso histórico han sido descritas 16 especies y 13 subespecies del género *Echinococcus* (Dubinský *et al.*, 1998). Sin embargo, actualmente se aceptan y consideran válidas taxonómicamente cuatro especies de este género: *E. granulosus*, que causa la enfermedad hidatídica quística; *E. multilocularis*, que origina la enfermedad hidatídica alveolar; *E. oligarthrus* y *E. vogeli*, causando ambas la enfermedad hidatídica poliquística (Soulsby, 1987; Sapunar, 1994; Khuroo, 2002).

La especie *E. granulosus* tiene una distribución geográfica múltiple y muestra una gran variedad intraespecífica (Sánchez, 1999). Un estudio realizado por Dubinský *et al.* (1998) reveló la gran variabilidad morfológica y de desarrollo de los cestodos de *E. granulosus* provenientes de un solo quiste hidatídico, aunque los miembros fueron morfológicamente uniformes.

Parecen existir varias cepas de *E. granulosus*. No obstante, existen sólo dos subespecies aceptadas: *E. g. granulosus* y *E. g. canadensis*. La primera infesta a perros y ungulados domésticos, se cree que se originó en Europa y fue distribuida por todo el mundo por los colonizadores. *E. g. canadensis* es la especie indígena de la región ártica de Norteamérica y utiliza zorros y rumiantes silvestres en su ciclo biológico (Soulsby, 1987).

Se han identificado y caracterizado ocho cepas adaptadas a diferentes hospederos intermediarios en *E. granulosus* que se acomodan a diversas situaciones ambientales y geográficas (Sánchez, 1999). Estas cepas se diferencian morfológica y bioquímicamente (Soulsby, 1987). La cepa perro-oveja es globalmente la más diseminada e importante de *E. granulosus* y existe en su forma doméstica (perro-oveja/cabra) en muchas regiones (Bourée, 2001; Eckert y Deplazes, 2004).

Ha sido enfatizado que al menos siete cepas de *E. granulosus* son infectivas para los humanos. Globalmente, la mayoría de los casos humanos de hidatidosis quística son causados por la cepa de ovejas del *E. granulosus* (Eckert y Deplazes, 2004), especialmente asociados a la tenencia de perros que ayudan en las actividades de manejo y pastoreo y que coexisten con el ganado y las personas (Acha y Szyfres, 2003).

El hospedero definitivo siempre es un carnívoro, principalmente el perro, en el cual se desarrolla el cestodo adulto. Se han reportado diversos hospederos intermediarios tales como ovinos, bovinos, porcinos, caprinos, equinos, camélidos asiáticos y americanos, cérvidos (Mehlhorn y Piekarski, 1993; Sánchez, 1999; Acha y Szyfres, 2003) en donde el quiste hidatídico se desarrolla en diversas vísceras, principalmente en hígado y pulmón.

Accidentalmente, los huevos también son ingeridos por los humanos y otros hospederos “aberrantes” que no completan el ciclo natural. También ha habido reportes en marsupiales, liebres, roedores, primates no humanos y aún en carnívoros (Khuroo, 2002; Acha y Szyfres, 2003; Eckert y Deplazes, 2004).

Clasificación taxonómica (Mehlhorn y Piekarski, 1993):

Clase: *Cestoda*

Subclase: *Eucestoda*

Orden: *Cyclophyllidea*

Familia: *Taeniidae*

Género: *Echinococcus*

Especie: *E. granulosus*

2.2. Características morfológicas del parásito

Esta pequeña tenia mide de 2.5 a 5 mm de largo y por lo general posee de tres a cuatro proglotis, siendo el último maduro, grávido y mide alrededor de la mitad de la longitud del cestodo. El cuerpo en su totalidad recibe el nombre de estróbilo (Lapage, 1983; Soulsby, 1987; Barriga, 2002).

Su cabeza, el escólex, tiene aproximadamente 0.3 mm de diámetro y es de forma piriforme cuya función es la de actuar como órgano de fijación. Posee cuatro ventosas y una porción retráctil llamada rostelo la cual cuenta con una doble hilera de ganchos ubicados en el ápex del escólex, con 28 a 50 ganchos, siendo los más grandes de 0.040 a 0.049 mm de largo y los más pequeños de 0.03 a 0.042 mm. El cuello es delgado, relativamente indiferenciado y posee la capacidad de formar todo el resto del helminto (Lapage, 1983; Soulsby, 1987; Atías, 1994; Bourée, 2001).

En cada proglotis hay un juego de órganos genitales masculino y femenino, así como una unión perpendicular del sistema excretor. Los testículos están formados por una gran cantidad de pequeñas vesículas que rellenan difusamente el interior del proglotis. El ovario tiene forma de riñón. Los poros genitales laterales se alternan irregularmente a cada lado de los proglotis. La vitelaria está en el margen posterior del segmento y consta de dos lóbulos, uno dorsal y otro ventral, colocados uno encima del otro, posee un ootipo localizado

más o menos centralmente y está rodeado por el complejo glandular de Mehlis (Soulsby, 1987; Atías, 1994).

El útero tiene un tallo medio con ramificaciones poco pronunciadas, libera periódicamente ovocitos que son fecundados en el ootipo por los espermatozoides procedentes de un receptáculo seminal. Las células vitelinas maduras producidas en la vitelaria se unen al cigoto en el ootipo formando el huevo (Lapage, 1983).

El huevo es de forma ligeramente ovoide y a semejanza de todas las especies del género *Taenia*, posee una envoltura estriada radialmente. Mide de 32 a 36 micras de largo por 25 a 30 micras de ancho (Lapage, 1983; Soulsby, 1987; Mehlhorn y Piekarski, 1993; Atías, 1994). Cuando son eliminados con las heces, la mayoría de los huevos están embrionados. La capa principal es el embrióforo constituido por 54 células que confieren protección física a la oncosfera, ya que la capa vitelina (envoltura externa) se desprende del huevo antes de ser liberado. El embrióforo es relativamente grueso e impermeable y está formado por bloques poligonales compuestos por una proteína inerte, similar a la queratina, como sustancia cementante que los mantiene unidos (Sánchez, 1999; Khuroo, 2002).

El metacestodo de *E. granulosis* típicamente es de forma subesférica. Se distinguen tres envolturas en su pared. La membrana adventicia o periquiste es de naturaleza fibrosa y está constituida por tres capas que se forman como consecuencia de la reacción del hospedero en las fases iniciales del desarrollo de la oncosfera. La capa interna está formada por macrófagos y puede prevenir el paso de linfocitos y macrófagos además de actuar como barrera a compuestos derivados del parásito con efectos moduladores sobre el sistema inmune del hospedero. A continuación, sigue una zona fibrosa con fibras de colágeno y fibroblastos, y, por último, una capa constituida por el parénquima del órgano (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999).

Propia de la vesícula hidatídica, la membrana laminar o endoquiste procede de la membrana germinal. Es un complejo de proteínas y mucopolisacáridos,

puede alcanzar hasta unos 10 mm de grosor, pluriestratificado al tener un número variado de capas concéntricas de material hialino colocadas una sobre otra. Cuando están intactas, estas capas constituyen un perfecto filtro para las células inflamatorias, así como para microorganismos, aunque permiten el paso de inmunoglobulinas, sustancias coloides y cristaloides, y también el acceso de factores nutricionales para el parásito (El-On, 2003; Kern, 2003).

La capa más interior del quiste es la membrana germinal, una monocapa fina de 15-20 micras de espesor, parenquimatosa, formada por células pluripotenciales las cuales proliferan y forman grandes cantidades de cápsulas de incubación o vesículas prolíferas llenas con protoescólex. En la región más externa de la membrana germinal existen unas prolongaciones tegumentales denominadas microtricos truncados, que se insertan en dirección oblicua en la membrana laminar y están recubiertos por una unidad de membrana denominada plasmática. Esta membrana presenta en su composición una gran cantidad de glucógeno (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999; Kassai, 2002; El-On, 2003; Kern, 2003).

A partir del quinto mes post-infección se forman las vesículas prolíferas o cápsulas de incubación mediante proliferación asexual de la membrana germinal. Inicialmente son como pequeñas masas nucleares o yemas que proliferan hacia el interior de la cavidad, crecen, se vacuolizan y quedan unidas a la membrana por un pequeño pedúnculo. En su interior se repite el proceso asexual de gemación que da lugar a la formación de miles de protoescólex que aparecen hacia los 16 meses post-infección en el ganado ovino (Sánchez, 1999).

Cuando están totalmente formadas, las cápsulas de incubación pueden romperse fácilmente. Cuando esto llega a suceder, las cápsulas se desprenden y flotan libremente en el líquido hidatídico, formando un depósito llamado "arenilla hidatídica" (Lapage, 1983). La pared quística es capaz del transporte activo y la absorción y excreción selectiva (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999).

Los protoescólex tienen el potencial de desarrollarse en tenias adultas dentro del intestino del hospedero definitivo, diferenciarse en quistes secundarios cuando son liberados después de la ruptura de un quiste hidatídico (vesiculación ectógena) o formar quistes hijos dentro del quiste madre por vesiculación endógena (Khuroo, 2002). Los quistes hidatídicos que no contienen protoescólex reciben el nombre de acefaloquistes o quistes estériles. Puede ser que sean quistes demasiado jóvenes y se encuentren en fase de desarrollo o que se hayan desarrollado en hospederos inadecuados (Sánchez, 1999).

El fluido quístico suele ser estéril, hipotónico y transparente hasta amarillo pálido, con 17 a 200 mg de proteína/100 ml. Tiene una sorprendente similitud con el suero del hospedero (Soulsby, 1987). También contiene algo de grasa, algo de ácido succínico, vestigios de glucosa y aproximadamente un 3% de sales como el cloruro de sodio. Los protoescólex metabolizan los carbohidratos hasta formar ácido láctico y acético y producen pequeñas cantidades de ácido pirúvico y succínico (Sánchez, 1999).

El líquido hidatídico tiene un peso específico de 1.007 a 1.015 y un pH de 7.4. No es coagulable. Los quistes hidatídicos que se desarrollan en el hígado pueden contener pigmento biliar si llegan a comunicarse con algún canalículo (Lapage, 1983; Sapunar, 1994). Por otra parte, probablemente las sustancias que contiene el líquido hidatídico proceden del hospedero y penetran a través de las membranas. Entre estas sustancias se encuentran la albúmina y gammaglobulinas, enzimas, lípidos, proteínas y al menos ocho antígenos de origen parasitario, siendo los más importantes el antígeno 5 (termolábil) y el antígeno B (termoestable). Ambos son lipoproteínas. También existen corpúsculos calcáreos libres, que pueden tener un papel de barrera frente al ataque del complemento (Sánchez, 1999; Kern, 2003).

En el líquido hidatídico también existe histamina, un aglutinógeno con actividad anafiláctica y un ingrediente citotóxico termoestable de bajo peso molecular que podría penetrar a través de la pared del quiste e interferir

localmente con la acción de las células inmunocompetentes, facilitando la supervivencia del parásito (Sánchez, 1999). Pueden hallarse hasta 400,000 protoescólex por mm³ (Sapunar, 1994; Bourée, 2001).

2.3. Ciclo biológico

Los huevos salen con las heces del carnívoro. Son infestantes inmediatamente y al ser ingeridos por un hospedero intermediario adecuado se produce la disolución de la cubierta del embrióforo en el estómago o primera porción del intestino, para lo cual se requiere de enzimas proteolíticas (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999). Se produce la activación de la oncosfera y la liberación de su membrana, evagina sus tres pares de ganchos y mediante las glándulas de penetración (que lisan los tejidos y a la vez la protegen de las enzimas digestivas del hospedero) y los movimientos rítmicos del cuerpo, atraviesa las vellosidades del yeyuno e íleon superior aproximadamente 12 horas después de la ingestión hasta alcanzar la circulación portal para ser llevada pasivamente al hígado (Mehlhorn y Piekarski, 1993).

Después de pasar a través del filtro hepático, vía las venas suprahepáticas o vía vasos linfáticos, la oncosfera alcanza la vena cava hasta el corazón derecho y luego la circulación menor hacia los pulmones a través de la arteria pulmonar. Si la oncosfera pasa el filtro pulmonar, ingresa a la circulación sistémica y virtualmente podría asentarse en todos los sitios anatómicos, especialmente en los órganos de mayor vascularización (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999; Urquhart *et al.*, 2001; Kern, 2003).

Aproximadamente al cuarto día de su instalación en el tejido, la oncosfera mide 40 µm y forma una cavidad en la masa del órgano parasitado. A los 10-14 días post-infección comienza a reorganizarse mediante un proceso de proliferación celular, degeneración de los ganchos, atrofia, vesiculación, formación de una cavidad central y desarrollo de las membranas laminar y germinal para dar lugar al metacestodo o quiste hidatídico (Sánchez, 1999).

Los quistes hijos se forman a partir de invaginaciones de la pared del quiste madre, y los quistes nietos de invaginaciones de los quistes hijos. Las paredes de la segunda y tercera generación de quistes a su vez originan protoescólex que sobresalen. Así, el quiste formado encierra numerosos protoescólex cada uno de los cuales dará origen a un parásito (Quiroz, 1999).

Los quistes hidatídicos se desarrollan lentamente durante algunos meses, a razón de 1 mm por mes, alcanzando la madurez después de 6-12 meses. El quiste hidatídico que se forma normalmente es unilocular. Cuando se forman las vesículas hijas que contienen protoescólex a partir de la membrana germinal, el quiste es infectante para el hospedero definitivo (Bourée, 2001).

El ciclo biológico se completa cuando un perro ingiere los quistes hidatídicos con protoescólex viables (Soulsby, 1987; Sapunar, 1994). Las vesículas se liberan mediante la masticación y posteriormente son sometidas a la acción de la pepsina en el estómago. La naturaleza exacta de los estímulos que inducen a la evaginación no se conoce, aunque podría ser debida a variaciones de temperatura y presión osmótica, así como a la agitación. Por otra parte, ni la bilis ni las enzimas específicas son imprescindibles, pero la tasa de evaginación aumenta en presencia de bilis y las condiciones aerobias son esenciales para ello (Sánchez, 1999; Bourée, 2001).

La formación de proglotis en *E. granulosus* se aprecia por la aparición del esbozo genital. A los 3-4 días son claramente diferenciables los canales excretores laterales y a los 11 días ya aparece un rudimento genital, que se considera el primer signo de proglotización. Antes de 14 días, el primer proglotis es claramente evidente y en el plazo de 1-2 días se forma una rama lateral que eventualmente se abrirá al exterior a través del poro genital. Alrededor del día 30 post-infección comienza la producción de huevos y son eliminados cada 7 a 14 días (Quiroz, 1999).

Una vez formado el proglotis grávido, se desprende del estróbilo y sale con las heces. No obstante, aproximadamente un 70% de los huevos se liberan en el intestino antes que los proglotis grávidos salgan con las heces. Cada

proglotis contiene entre 500 a 800 huevos. Los vermes adultos sobreviven en el intestino entre 6-24 meses (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999; Khuroo, 2002). El período patente es de 6 a 9 semanas (Barriga, 2002). El período de prepatencia en el hospedero definitivo es de 40-50 días (Urquhart *et al.*, 2001).

2.4. Inmunidad Parasitaria

La edad, sexo y estado fisiológico del hospedero intermediario pueden influir en la susceptibilidad o resistencia innata a esta infección (Zhang *et al.*, 2003). La inmunidad adquirida en los hospederos intermediarios ha sido claramente identificada como una necesidad dependiente de la densidad reduciendo la población parasítica (metacestodo) de la especie *Taenia* (Eckert y Deplazes, 2004). Generalmente se observa que los animales de más edad están más parasitados y tienen quistes hidatídicos con protoescólex y que estos quistes son más grandes y numerosos que en los animales jóvenes (Sánchez, 1999; Oku *et al.*, 2004).

Larrieu *et al.* (2004) señalan que 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 infestación. 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 (Dueger y Gilman, 2001; Larrieu *et al.*, 2001; Cabrera *et al.*, 2003; Eckert y Deplazes, 2004). Inclusive se reporta que en el ganado ovino las hembras están más parasitadas, lo cual podría deberse a la existencia de mecanismos inmunodepresores que acompañan al parto (Sánchez, 1999).

Tizard (2002) indica que los ovinos si 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. Kassai (2002) reporta que los animales viejos son menos receptivos a la infección y albergan con frecuencia quistes estériles. Por otra

parte, en ciertos hospederos intermediarios un gran número de quistes son incapaces de formar protoescólex, lo que sugiere que no están bien adaptados a ellos. En los bovinos, por ejemplo, el 90% de los quistes no forman protoescólex, en tanto que en los porcinos son estériles el 20% y en los ovinos aproximadamente un 8% de quistes son estériles (Lapage, 1983; Bourée, 2001; Zhang *et al.*, 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 (López, 2002; Zhang *et al.*, 2003). Se ha demostrado que la resistencia a la hidatidosis está mediada por una respuesta inmune tipo Th1 (López, 2002; Tizard, 2002; El-On, 2003).

Existen evidencias de que todos los estadios tisulares producen una respuesta humoral durante la infección natural. La resistencia parece expresarse mayormente contra las oncosferas migratorias y en reorganización (Atías, 1994; Barriga, 1994; Outteridge, 1989; Quiroz, 1999). Sin embargo, el desarrollo total de la membrana laminar ocurre antes que un hospedero no desafiado pueda montar una respuesta inmune mediada por anticuerpos (Harris *et al.*, 1989).

En la fase de establecimiento del quiste está implicada una infiltración celular, incluyendo eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y fibrocitos. Empero, esto generalmente no resulta en una respuesta inflamatoria severa y el quiste llega a ser rodeado por una capa fibrosa que separa la membrana laminar del tejido del hospedero. La supervivencia del quiste puede ser ayudada por la

presencia de la gruesa membrana laminar secretada por la membrana germinal (Steers *et al.*, 2001). Se cree que estas estructuras protegen al parásito de los ataques físicos e inmunes (Zhang *et al.*, 2003).

Ha sido documentado que los helmintos tisulares son capaces de reducir su antigenicidad por adsorción de antígenos del hospedero sobre su superficie para de este modo enmascarar sus propios antígenos (Barriga, 1994; Tizard, 2002) y no son reconocidos como extraños por los linfocitos sensibilizados (Outteridge, 1989). En la membrana laminar se han detectado cuerpos electrodensos. Las IgG del hospedero suelen unirse a esta membrana formando lo que se considera una barrera contra las células inmunes del hospedero que protege la membrana germinal, por lo cual los fenómenos de quistólisis probablemente sean debidos a un mecanismo de citotoxicidad dependiente de anticuerpos (Sánchez, 1999).

La habilidad de este parásito para mudar la mayoría de su membrana de superficie y presumiblemente mucha de la membrana se une a los antígenos, podría ser un mecanismo para estimular la inmunidad a la reinfección que actúa sólo sobre la oncosfera y metacestodo temprano (Harris *et al.*, 1989). Por otro lado, un estudio de Steers *et al.* (2001) sugiere que los quistes hidatídicos intactos podrían ser susceptibles al ataque de los macrófagos Th1 y en particular al óxido nítrico *in vitro* pero que la membrana laminar puede afectar esto actuando como una fuente de material para la fagocitosis por los macrófagos.

2.5. Hidatidosis

El término hidatidosis es utilizado para describir la enfermedad producida por los cestodos del género *Echinococcus*, haciendo referencia especial a la enfermedad producida por la fase larvaria (metacestodo o quiste hidatídico) en los hospederos intermediarios (Quiroz, 1999; Sánchez, 1999).

2.5.1. Epidemiología

E. granulosus tiene una amplia distribución geográfica, es cosmopolita. Una alta prevalencia es hallada en partes de Eurasia (por ejemplo, la región mediterránea, la Federación Rusa y los estados independientes adyacentes y China), África (regiones del Norte y Este) y Australia (Soulsby, 1987; Eckert y Deplazes, 2004). En América del Sur se distribuye principalmente en Argentina, el sur de Brasil, Chile, Uruguay y Perú (Sapunar, 1994; Acha y Szyfres, 2003). En nuestro país las principales áreas endémicas están localizadas en los Andes centrales y en la parte sur (Moro y Schantz, 2006). Solamente unos pocos países, principalmente Islandia e Irlanda, están libres de *E. granulosus* (Urquhart *et al.*, 2001).

En América Latina se han reportado 3 especies: *E. granulosus* en los perros domésticos y cánidos silvestres principalmente en la mitad sur de Sudamérica, *E. vogeli* de los cánidos silvestres de la región tropical y *E. oligarthrus* de los félidos silvestres también en la región tropical (Barriga, 2002). Asimismo, se han descrito la cepa ovina G1, cepa ovina tasmania G2, cepa bovina G5, cepa camello G6 y cepa porcina G7 (Larrieu *et al.*, 2004).

El hospedero intermediario varía localmente dependiendo del tipo de ganado, aunque el más importante epidemiológicamente es el ganado ovino, que parece ser el hospedero intermediario natural. Los protoescólex que se producen en él son los más infectantes para los perros (González *et al.*, 1981; Khan *et al.*, 2001; Urquhart *et al.*, 2001).

Los factores clave asociados con la persistencia de la hidatidosis incluyen la presencia de grandes cantidades de perros (especialmente perros vagabundos y ovejeros) infectados con *E. granulosus* que tienen libre acceso al domicilio o contacto estrecho con sus dueños. Los años de coexistencia con los mismos implican un riesgo adicional. Igual de importante es el fácil acceso que tienen los perros a los órganos del ganado infectado con quistes de *E. granulosus*, las insuficientes instalaciones para el beneficio y destrucción de las vísceras infectadas con acceso de los perros a éstas en mataderos mal administrados, y

el beneficio ilegal o sin inspección en las casas (Campos *et al.*, 2000; Larrieu *et al.*, 2001; Eckert y Deplazes, 2004). Una encuesta de Núñez *et al.* (2003) en Cerro de Pasco ha identificado que el grupo etario de 11 a 40 años tiene mayor riesgo de enfermar de hidatidosis. Igualmente, se identificó una estrecha asociación entre dedicarse a la ganadería y la hidatidosis.

El traslado y movimientos incontrolados de animales dentro y entre países, las pobres condiciones de vida (especialmente carencia de agua potable), la carencia de adecuada educación sanitaria y, por último, inestabilidad económica y restricciones financieras para el control y prevención se suman a los factores que predisponen a la hidatidosis (Sánchez, 1999; Larrieu *et al.*, 2001; Barriga, 2002; Eckert y Deplazes, 2004).

Para la especie *Echinococcus*, han sido identificados los siguientes factores clave: huevos envueltos en varias membranas, incluyendo una gruesa pared queratinizada; mecanismos de dispersión tales como el viento, aves, insectos, agua, así como las pisadas de los animales que pueden diseminar los huevos. Esto conlleva a la contaminación del suelo, pastos y agua de bebida, de donde los hospederos intermediarios pueden adquirirlos (Larrieu *et al.*, 2004).

Los huevos de *E. granulosus* pueden sobrevivir bajo condiciones húmedas por varias semanas o meses en áreas de climas fríos o tibios en un amplio rango de temperaturas (4-15°C). Las temperaturas por debajo de 0°C durante 24 horas no los afectan y resisten a -10°C durante 4 meses, pero son sensibles a la desecación. A temperaturas entre 60 y 100°C solamente resisten 1-10 minutos (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999; Eckert y Deplazes, 2004).

2.5.2. Manifestaciones clínicas

2.5.2.1. En los animales

En el hospedero definitivo el cestodo adulto no es patógeno y un mismo animal puede albergar miles de ellos sin presentar signos clínicos. En los hospederos intermediarios los quistes hidatídicos pulmonares y hepáticos habitualmente son bien tolerados, en la mayoría de ellos se produce escasa reacción local frente al quiste. En el ganado ovino aproximadamente un 70% de los quistes se desarrollan en los pulmones, un 25% en el hígado y el porcentaje restante en otros órganos (Urquhart *et al.*, 2001).

Un estudio realizado por Khan *et al.* (2001) en Libia refiere que los hígados estuvieron más infectados que los pulmones. Larrieu *et al.* (2001) evidencian que el 50% de los quistes hidatídicos en la localidad de Bariloche en Argentina fueron hepáticos y sólo 20.6% fueron pulmonares; el estudio de Cabrera *et al.* (2003) en Uruguay señala que la prevalencia de hidatidosis en hígados fue 8.5% y en pulmones 8%. En cuanto a la fertilidad de los quistes, González *et al.* (1981) mencionan no haber encontrado diferencias en el porcentaje de fertilidad entre hígados y pulmones en mataderos en Chile.

Cuando las oncosferas alcanzan otras localizaciones tales como riñones, páncreas, el sistema nervioso central o la cavidad medular de los huesos largos, la presión que produce el crecimiento de los quistes puede provocar diversos signos clínicos. Es destacable el descenso en la producción, especialmente en lo que se refiere a la producción de carne y modificación de la composición láctea con disminución de la caseína, lípidos y lactosa y elevación de cloruros (Sánchez, 1999; Urquhart *et al.*, 2000).

2.5.2.2. En los humanos

La mayoría de los quistes no producen síntomas y son detectados accidentalmente en pruebas de imagenología de rutina o a la autopsia. Los quistes hidatídicos pueden desarrollarse en cualquier órgano del cuerpo humano, pero se encuentran más frecuentemente en el hígado (60-70%) con localización predominante en el lóbulo derecho, y en los pulmones (20-30%) ubicados preferentemente en la parte inferior del lóbulo derecho (Khuroo, 2002; Acha y Szyfres, 2003; Kern, 2003; Menezes da Silva, 2003).

Aunque la infección en el hombre puede pasar desapercibida durante mucho tiempo, la sintomatología es altamente variable dependiendo del órgano de localización y tamaño del quiste. En el pulmón puede producir tos, dificultad respiratoria o síntomas bronquiopulmonares y hemoptisis; en el hígado produce distensión abdominal, colestasis, ictericia y hepatomegalia. La interacción entre el quiste en expansión y las estructuras adyacentes puede producir vagos dolores, atrofia por compresión, ascitis, nefropatías, embolias arteriales en los pulmones y otros órganos o erosión de vasos y órganos, emaciación, etc. (Kassai, 2002; Kern, 2003).

La liberación del líquido hidatídico a causa de la rotura de un gran quiste puede originar una intoxicación aguda o una rápida absorción de antígenos seguida de una reacción anafiláctica mortal (Kassai, 2002; Acha y Szyfres, 2003), o el crecimiento de numerosas hidátides secundarias, a menudo inoperables, a partir de los protoescólex derramados en las cavidades (Barriga, 2002).

2.5.3. Patología

En el hospedero definitivo los protoescólex se fijan al epitelio intestinal mediante las ventosas y los ganchos para evitar su desalojo y se desarrollan hasta llegar a vermes adultos, apareciendo limitados a una región concreta del intestino delgado. Las criptas de Lieberkühn pueden representar un

emplazamiento de particular significado nutricional para los parásitos maduros (Sánchez, 1999). Aparentemente no ocasionan mayor daño y sólo ocasionalmente se ha hallado enteritis en infestaciones masivas (Soulsby, 1987).

En el hospedero intermediario, incluyendo al hombre, el acceso de las oncosferas a los órganos provoca una acción irritativa, que determina una reacción inflamatoria subaguda y da lugar a la formación de la membrana adventicia del quiste. Los quistes actúan por presión sobre los órganos que se asientan, por lo cual las consecuencias son muy diferentes. Un quiste en expansión provoca inicialmente atrofia y después necrosis por presión en los tejidos circundantes. Una infección secundaria por penetración de microorganismos desde los canalículos biliares o desde los bronquiolos, puede conducir a la formación de abscesos o el líquido puede reabsorberse y la cavidad se llena de material caseoso, lo cual produce la degeneración o posterior caseificación del quiste (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999).

2.5.4. Diagnóstico

2.5.4.1. En los animales

Al ser las cestodiasis larvales en los animales domésticos comúnmente asintomáticas, el método diagnóstico más confiable es la detección del quiste durante la inspección de carne o a la examinación post-mortem (Barriga, 2002; Kassai, 2002). Se está ensayando el método inmunológico para detectar anticuerpos a partir de las 2-10 semanas post-infección, sin embargo, el ganado ovino alberga un elevado número de especies parasitarias incluyendo *Taenia hydatigena* y *T. ovis*, lo cual origina reacciones cruzadas (Sánchez, 1999; Zhang *et al.*, 2003).

2.5.4.2. En los humanos

Antiguamente, la sintomatología de la hidatidosis no permitía una detección temprana de los quistes y la cirugía era la única medida disponible para el diagnóstico. Incluso hoy, las pruebas hematológicas y bioquímicas de rutina no son de ayuda en el diagnóstico de la hidatidosis (Khuroo, 2002; Kern, 2003). Ahora se sospecha la infección por las circunstancias epidemiológicas, apoyándose con herramientas de imagenología y serología. La hidatidosis se puede confirmar con biopsia (Barriga, 2002; Acha y Szyfres, 2003).

a. Imagenología

La radiografía, la tomografía computarizada (TC), la imagen por resonancia magnética (RM) o la ultrasonografía (ecografía) si bien no confirman el diagnóstico, son de gran ayuda porque permiten visualizar la estructura característica y tamaño de los quistes, exponen la condición de la lesión, extensión en referencia a otros órganos e identifican la presencia de lesiones ocultas o adicionales (Schantz, 2006).

La ecografía es la primera elección porque es económica, no invasiva, simple, precisa y usada generalmente para el hallazgo de quistes hepáticos (Sapunar, 1994). La radiografía es útil para el hallazgo de quistes pulmonares y óseos (Khuroo, 2002). La TC y la RM son de gran ayuda para detectar quistes muy pequeños en pulmones, cerebro y huesos (Sapunar, 1994; Khuroo, 2002).

b. Serología

Las pruebas serológicas son ampliamente utilizadas para diagnosticar la hidatidosis en medicina humana. Las pruebas no sensibles y no específicas como la prueba intradérmica de Casoni, fijación de complemento, hemaglutinación indirecta y la prueba de aglutinación en látex, han sido

reemplazadas por la prueba de inmunoabsorbancia ligada a enzimas (ELISA), inmunolectroforesis (IEP), inmunoblot, y la prueba de doble difusión (Urquhart *et al.*, 2001; Kassai, 2002; Acha y Szyfres, 2003; Zhang *et al.*, 2003). La prueba de ELISA empleando antígeno de fluido hidatídico para la detección de anticuerpos (IgG) en el suero es la prueba utilizada más extensamente con una sensibilidad de 80-100% y una especificidad de 88-96% para quistes hepáticos (Khuroo, 2002).

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, Larrieu *et al.* (2004) señalan que el antígeno B es más específico para el inmunodiagnóstico porque el antígeno 5 presenta reacciones cruzadas con varios nemátodos y céstodos, mientras que el antígeno B sólo se encuentra en *E. granulosus* y *E. multilocularis*. La prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando antígenos de ADN recombinante está disponible para definir una cepa particular de *Echinococcus granulosus* (Khuroo, 2002).

2.5.5. Tratamiento

2.5.5.1. En los animales

En el hospedero definitivo el tratamiento de elección es el prazicuantel a una dosis de 5 mg/kg; también, el cloruro de bunamidina es altamente efectivo contra *Echinococcus* sp. (Barriga, 2002). En el hospedero intermediario no suele haber tratamiento al no sospecharse la infección.

2.5.5.2. En los humanos

Aunque el tratamiento de elección sigue siendo el quirúrgico, en los últimos años se ha valorado la acción de diversos fármacos bencimidazólicos tales

como el mebendazol (MBZ) o albendazol (ABZ), o el derivado pirazinoisoquinolona heterocíclico, praziquantel (PZ) (Sánchez, 1999; Khuroo, 2002; Menezes da Silva, 2003). No obstante, los resultados son variables.

a. Mebendazol

Es un derivado bencimidazólico que inhibe el metabolismo de la glucosa, lo que resulta en la reducción de la cantidad de adenosin trifosfato (ATP) y los niveles de glucógeno, además altera la formación de microtúbulos conllevando a la muerte del parásito por parálisis (Roberson, 1987b; Aparicio *et al.*, 2003). El MBZ es metabolizado escasamente y la mayor parte se excreta sin modificar a través de las heces en 24-48 horas (Reinemeyer y Courtney, 2003a), es pobremente absorbido y los niveles protoescolicidas son alcanzados con dosis diarias de 40-50 mg/kg administradas oralmente en dosis divididas con comidas ricas en grasas (Reuter *et al.*, 2000; Khuroo, 2002).

Debido a la pobre absorción, el MBZ generalmente no causa efectos adversos sistémicos notables. Náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea pueden ser desarrollados en los pacientes tratados. También se han reportado efectos embriotóxicos y teratógenos en ratas (El-On, 2003).

b. Albendazol

Es otro derivado bencimidazólico que bloquea la entrada de glucosa en nemátodos intestinales, tisulares y algunos céstodos (Aparicio *et al.*, 2003). El ABZ es inicialmente oxidado a ABZ sulfóxido (ABZSO), el metabolito activo, que luego es oxidado a ABZ sulfona (ABZSO₂), el cual es inactivo (Venkatesan, 1998).

En casos humanos inoperables se ha utilizado ABZ por períodos prolongados con una dosis diaria de 10-15 mg/kg en tres cursos de 1 mes con intervalos de 14 días, con un porcentaje de cura de sólo el 30% y una mejoría

clínica del 50% (Blanton, 2001; Barriga, 2002; Khuroo, 2002). Reuter *et al.* (2000) indican que el ABZ sólo tiene un efecto parasitostático y no puede matar al parásito en la mayoría de los casos. El ABZ es mejor absorbido que el MBZ, aunque igualmente sea pobremente absorbido desde el tracto gastrointestinal. La absorción se incrementa hasta 5 veces cuando se administra con alimentos ricos en grasas (Blanton, 2001; Khuroo, 2002).

Un estudio realizado por García *et al.* (1998) confirma que el ABZSO, penetra la membrana quística a pesar de su baja solubilidad y su pobre absorción. El ABZ produce variados efectos colaterales como elevación de las transaminasas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos, alopecia reversible, leucopenia, neutropenia, hematuria, proteinuria y urticaria. Es teratógeno en ratas (Venkatesan, 1998; Blanton, 2001; El-On, 2003). La ventaja del ABZ sobre el MBZ es su costo-efectividad. Dependiendo del régimen de la dosis, el ABZ es $\geq 40\%$ más barato que el MBZ (Reuter *et al.*, 2000).

c. Praziquantel

Es una pirazinoquinolona, no relacionada estructuralmente con los antiparasitarios bencimidazólicos, pero muy eficaz frente a un amplio rango de tremátodos y céstodos (Aparicio *et al.*, 2003). Es absorbida rápida y casi totalmente desde el tracto gastrointestinal y se distribuye en todos los órganos, lo cual es una ventaja en la actividad del PZ contra formas tisulares larvianas de los parásitos. Sin embargo, a pesar de tener alta eficacia contra las formas adultas de *Echinococcus granulosus*, los ensayos contra la forma tisular han sido desalentadores (Roberson, 1987a).

El PZ es bien tolerado y considerablemente menos tóxico y mejor absorbido que el ABZ (Kern, 2003). Es administrado a una dosis de 40 mg/kg una vez por semana junto con un bencimidazol, ya que ha demostrado incrementar la actividad protoescolicida de los bencimidazoles (Khuroo, 2002). Un estudio llevado a cabo por Urrea-París *et al.* (2002) en ratones tratados con PZ por 5 días a la semana por 4 meses, previno el desarrollo vesicular de los

protoescoléx a las 48 horas post-infección, pero en los ratones con quistes de 4 meses post-infección no se obtuvo ninguna eficacia.

En otro trabajo realizado por Casado *et al.* (2001), la combinación PZ 600 mg/kg + ABZ 50 mg/kg dio una tasa de eficacia de 97.7% para el tratamiento en 12 ratones después de 1 mes post-infección con lo que el tiempo de tratamiento se podría reducir considerablemente. Ocasionalmente puede producir dolor abdominal, diarrea, fiebre y somnolencia (Aparicio *et al.*, 2003).

d. Drenaje percutáneo

El drenaje percutáneo o PAIR (método punción-aspiración-inyección-reaspiración) es un reciente procedimiento indicado para quistes hepáticos simples con pocos quistes hijos (Blanton, 2001), es mínimamente invasivo, guiado por ecografía, que involucra una corta permanencia en el hospital, tiene un costo bajo, tiene menos morbilidad y mortalidad que la cirugía (Kassai, 2002; Khuroo, 2002) y puede ser ejecutado durante el embarazo. Las complicaciones son abscesos, hemorragia, choque anafiláctico o derrame de protoescoléx. Está contraindicado en los quistes con comunicación biliar (Blanton, 2001; Menezes da Silva, 2003).

2.5.6. Control y prevención

El hallazgo de *Echinococcus* en las heces indica que el perro ha comido vísceras crudas, generalmente brindadas por su propio dueño o sacadas de mataderos mal administrados. Para corregir estas deficiencias es necesaria la educación de los ganaderos y la población rural. Debe insistirse en los puntos aplicables a toda infección transmitida por contaminación fecal: lavar los alimentos crudos, hervir el agua y lavarse las manos antes de comer (Barriga, 2002; Larrieu *et al.*, 2004). El hipoclorito sódico es un buen ovicida al igual que el alcohol etílico al 70% y el benzalconio 1/100 000 durante una hora (Sánchez,

1999). Asimismo, debe buscarse la hidatidosis humana durante la atención primaria de salud en las zonas endémicas (Acha y Szyfres, 2003).

Mantener a los perros libres de *Echinococcus* es un problema importante de salud pública. Debe haber una correcta disposición del ganado, concentrar la matanza de animales de abasto en centros con supervisión veterinaria y evitar el acceso de los perros a las vísceras crudas. Si no se puede evitar la infección de los perros, se deben administrar cestodicidas efectivos como prazicuantel 5 mg/kg, cada seis semanas (el período más breve de prepatencia) para evitar que pasen los huevos a sus heces (Sánchez, 1999; Campos *et al.*, 2000; Barriga, 2002; Acha y Szyfres, 2003).

En algunos países los métodos de control en el hospedero definitivo incluyen la purga con antihelmínticos tales como el bromhidrato de arecolina, de manera que se elimina el cestodo completo en el moco y se puede investigar su presencia en las heces (Urquhart *et al.*, 2001). En países donde no existen medidas específicas para el control de la hidatidosis debe conducirse un censo de los perros o el control de sus movimientos (Campos *et al.*, 2000); a su vez, la erradicación de perros vagabundos supone una reducción considerable en la incidencia de hidatidosis humana (Sánchez, 1999; Urquhart *et al.*, 2001; Acha y Szyfres, 2003).

Una vacuna recombinante fue desarrollada contra *E. granulosus* en ovinos y bovinos. Extensos estudios controlados con ovejas han demostrado que la vacunación con un antígeno recombinante de oncosferas de *E. granulosus* (una proteína de 16.5 kDa llamada EG95) induce un alto grado de protección, reduciendo la cantidad de quistes en los animales vacunados en aproximadamente 90-100%. Un alto grado de inmunidad (casi 80%) persiste por 6 meses (en ausencia de reinfección) y las borregas preñadas vacunadas antes del parto transfieren pasivamente altos niveles de anticuerpo a sus corderos (Zhang *et al.*, 2003). La protección inducida está asociada con los epítopes conformacionales (Zhang *et al.*, 2003; Eckert y Deplazes, 2004). Sin embargo, una reducción en la contaminación con huevos de *Echinococcus*

granulosus con el tiempo conduciría a una pérdida de la inmunidad contra el parásito (Cabrera *et al.*, 2003).

2.5.7. Impacto económico y de salud pública

La hidatidosis quística en animales de granja causa considerables problemas económicos debido a la pérdida del hígado y pulmón, que son comestibles. También puede ocurrir la significativa pérdida de carne y producción láctea y del valor del vellón de las ovejas infectadas. Estas pérdidas son de significativo interés en países de baja potencia económica donde la producción ovina es de particular importancia (Acha y Szyfres, 2003; Eckert y Deplazes, 2004; Larrieu *et al.*, 2004).

La importancia de la hidatidosis en la salud pública está relacionada no sólo con el índice de mortalidad humana, sino también con una disminución en la calidad de vida con efectos económicos significativos incluyendo las pérdidas de rendimiento laboral, grandes gastos por el diagnóstico, intervenciones quirúrgicas, una larga hospitalización, tratamientos e incapacidades (Sapunar, 1994; Sánchez, 1999; Acha y Szyfres, 2003; Schantz, 2006).

2.6. Oxfendazol

El uso potencial de los compuestos bencimidazólicos como quimioterapéuticos en enfermedades parasitarias se estableció en el año 1950 a partir del descubrimiento de la molécula α -D-ribofuranacil que es parte integral de la vitamina B₁₂ (Sumano y Ocampo, 1997). En la década de 1970 se desarrollaron para uso veterinario (Aparicio *et al.*, 2003).

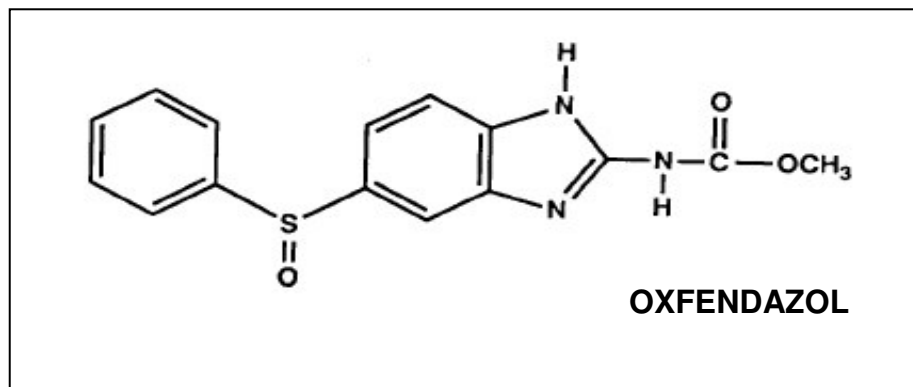
Los bencimidazoles (BZD) son compuestos sintetizados a partir de la construcción de un anillo benceno con el sustituto deseado y de 1 o 2 grupos diaminos en el anillo de cierre y el derivado 1,2 diaminobenceno (Sumano y Ocampo, 1997). Las diferencias entre los compuestos de este grupo radican en

la modificación del carbono 5 del anillo bencénico, lo cual da lugar a diferencias en la farmacocinética y espectro (Lara, 2003). Los bencimidazoles son antiparasitarios de gran espectro con un buen margen de seguridad y baratos (Sumano y Ocampo, 1997).

2.6.1. Propiedades químicas

El oxfendazol (OXF) es un fármaco del grupo de los bencimidazoles. Su actividad está íntimamente relacionada con la presencia del grupo nitro en el anillo bencimidazol (Fig. 1). Su fórmula estructural es metil-5-(6)-fenilsulfinil-2-bencimidazol carbamato. Es un polvo blanco cristalino muy poco soluble en agua, pero soluble en alcohol (Sumano y Ocampo, 1997).

Figura 1. Fórmula estructural del oxfendazol.



2.6.2. Farmacocinética

El mecanismo de acción es más o menos común para todos los bencimidazoles, por lo general a nivel de los componentes del citoesqueleto de los parásitos y en especial con la proteína tubulina que a su vez se integra en las subunidades de los microtúbulos (Sumano y Ocampo, 1997).

El OXF actúa principalmente uniéndose a la tubulina β , lo que a su vez impide su dimerización y la polimerización de los oligómeros de tubulina en los microtúbulos (Reinemeyer y Courtney, 2003a). Ha demostrado poca afinidad para la tubulina de los mamíferos y alta afinidad para la tubulina de los parásitos, aspecto que indica la baja toxicidad de estos productos para los mamíferos. También se puede sumar a los efectos anteriores el bloqueo del paso de glucosa desde el intestino del parásito a su sistema, acentuando el déficit energético del parásito (Sumano y Ocampo, 1997), y la alteración de la secreción de acetilcolinesterasa (Aparicio *et al.*, 2003).

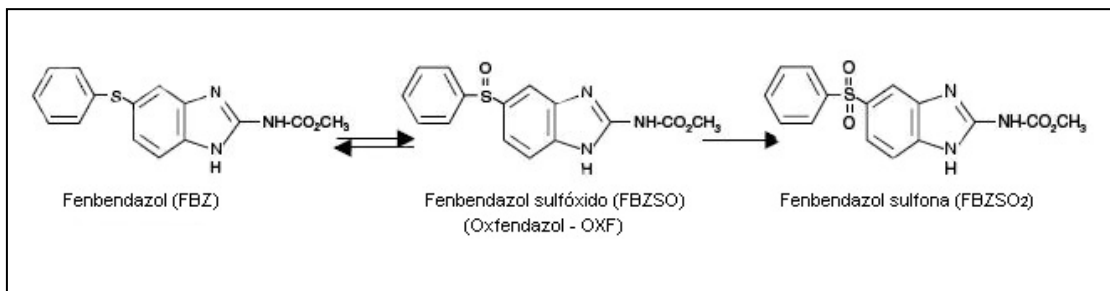
En los bencimidazoles la sulfoxidación microsomal hepática es una vía metabólica común, un proceso rápido y reversible. Respecto al precursor del OXF, el tioéter fenbendazol (FBZ), el equilibrio favorece el metabolismo hacia la sulfoxidación (conversión a oxfendazol). Una porción del sulfóxido sufre un segundo paso oxidativo más lento el cual forma el metabolito sulfona, este último paso es irreversible (Fig. 2) (Roberson, 1987b).

La reducción del OXF a FBZ también ha sido demostrada en el fluido ruminal de ovinos y bovinos. Tal fenómeno se correlaciona con la detección de FBZ en el plasma después de la administración de OXF. Así, la alta eficacia antiparasitaria de OXF contra parásitos gastrointestinales, comparada con la de parásitos que se alojan en los tejidos puede depender de esta reducción bacteriana de los sulfóxidos a los tioéteres farmacológicamente más activos (Lanusse *et al.*, 1995).

Por otro lado, los bencimidazoles también inhiben las reacciones mitocondriales en los nemátodos. En algunos helmintos anaerobios, la formación metabólica de enlaces de alta energía (ATP) para la contracción muscular está asociada con la reducción de fumarato a succinato en las mitocondrias. La reacción sirve para reoxidar el fosfato nicotinadeninucleótido formado durante la glucólisis y generar ATP. La enzima fumarato reductasa, necesaria para la reducción de fumarato a succinato, parece ser el principal lugar de acción de todos los bencimidazoles

excepto el mebendazol. Básicamente, estos fármacos inhiben la actividad de la fumarato reductasa, bloqueando la generación de enlaces energéticos y dando lugar a una parálisis muscular y en ciertos casos a la muerte del parásito (Roberson, 1987b).

Figura 2. Vía metabólica del oxfendazol



2.6.3. Farmacodinamia

A pH normal (6.5-7.0) la solubilidad de los BZD es baja, pero se incrementa sustancialmente a un pH más bajo (2-3) encontrado en el abomaso e intestino delgado superior lo cual presumiblemente facilita la absorción en estos sitios. OXF es absorbido desde el intestino delgado (Steel y Hennessy, 1999).

Generalmente son absorbidas cantidades limitadas de los bencimidazoles en el tracto gastrointestinal del hospedero. La absorción limitada probablemente está relacionada con la poca solubilidad de estos fármacos en el agua (Lara, 2003). La poca absorción que tiene lugar generalmente es rápida (Reinemeyer y Courtney, 2003a). El metabolismo del OXF es realizado por los líquidos del rumen en donde aproximadamente la mitad del fármaco se transforma en fenbendazol en la luz intestinal, el cual es muy poco absorbido, por lo que el 87% del fármaco se elimina por las heces y el restante por orina o leche (Sumano y Ocampo, 1997).

La persistencia del reservorio en el rumen depende de complejas interacciones incluyendo el grado de asociación del fármaco con la fase particulada, la tasa de digestión de la fibra por los microbios del rumen, la solubilidad del fármaco en la fase líquida y la tasa de absorción a través del epitelio del rumen. Todos estos factores influyen sobre el tiempo promedio de residencia del fármaco en el contenido ruminal y la proporción de la dosis que finalmente es transportada desde el retículo-rumen al abomaso e intestinos (Steel y Hennessy, 1999). En el plasma los niveles máximos se encuentran en un plazo de 2-7 horas después de la administración (Reinemeyer y Courtney, 2003a).

El OXF es excretado principalmente en la orina de los animales monogástricos, y en las heces (87%), orina y leche de los rumiantes (Sumano y Ocampo, 1997; Reinemeyer y Courtney, 2003a). En los rumiantes existe menos absorción que en los animales monogástricos, pero la absorción en los rumiantes aumenta en los animales que se alimentan con concentrados y heno en comparación con la de los que ingieren forraje mientras pastan (Roberson 1987a; Reinemeyer y Courtney, 2003b).

2.6.4. Espectro de actividad

Los bencimidazoles son notablemente eficaces contra los adultos y las larvas de varias especies de nemátodos gastrointestinales y se pueden utilizar para controlar los vermes pulmonares del ganado bovino y ovino. En especial, el OXF es eficaz en la infestación con *Dyctiocaulus* sp. y tiene una elevada eficacia (>90%) contra los estróngilos grandes adultos, contra las formas maduras de *Oxyuris equi*, contra los oxiuros pequeños (*Probstmayria vivipara*) y contra *Trichostrongylos axei* de los caballos (Reinemeyer y Courtney, 2003b).

En rumiantes, el OXF posee una eficacia satisfactoria contra *Moniezia* a la dosis terapéutica normal (Roberson, 1987a). También es altamente efectivo en el tratamiento de helmintos intestinales debido a su pobre absorción después de la administración oral (Kern, 2003).

2.6.5. Toxicidad

En general el OXF 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, 2003a).

En rumiantes, una sobredosis única de 10 veces la terapéutica de OXF 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, 1987a). Las ovejas toleran una sobredosis de 20 veces la dosis recomendada de OXF, pero una sobredosis de 50 veces causó inapetencia, fiebre, diarrea y una mortalidad del 16% (Reinemeyer y Courtney, 2003a).

Cuando se han presentado efectos tóxicos, han sido escasos y se limitan a anorexia, diarrea, vómito, mareo, anemia normocrómica y prurito. Hay informes de efectos teratógenos en ratas y borregas gestantes (Sumano y Ocampo, 1997). Sin embargo, se ha sugerido que los bencimidazoles no son totalmente inocuos, debido al efecto residual indeseable que tienen sobre algunos hongos saprofitos que invaden las heces, especialmente el fenbendazol y el OXF, debido a que éstos son excretados en gran cantidad en las heces de los rumiantes (Lara, 2003).

Debido a la posibilidad de que existan residuos en los tejidos y en la leche, son necesarios tiempos de supresión antes del sacrificio, y la leche no se debe utilizar para el consumo humano. Se recomienda un tiempo de retiro de 10 días tanto en el ganado bovino como en ovinos después del tratamiento con OXF (Reinemeyer y Courtney, 2003a).

2.6.6. Interacción con otros fármacos

El OXF no se debe administrar al mismo tiempo con los trematocidas bromsalanos (oxiclozanida, clioxanida, niclofolan, nitroxinil, rafoxanida). Esta asociación ha causado abortos en algunas vacas y muertes en las ovejas (Reinemeyer y Courtney, 2003a).

2.6.7. Dosificación y administración

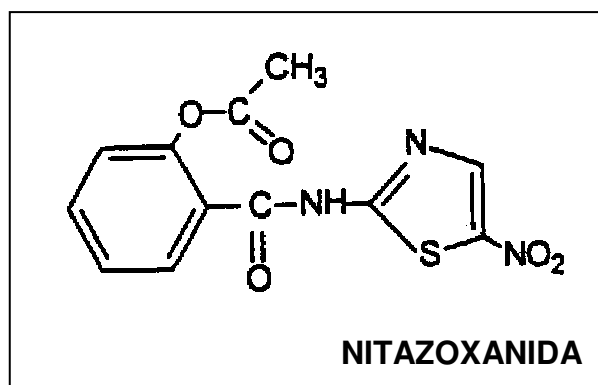
OXF casi siempre se administra por vía oral, generalmente en forma de una pasta o de una suspensión que se hace deglutir. También viene en forma de polvo o gránulos para administrarlos en el concentrado o para incorporarlos a un bloque portador que contenga sal o nutrientes (Reinemeyer y Courtney, 2003a). En ovinos se recomienda una dosis de 5 a 7 mg/kg y dosis máximas en presencia de gusanos del pulmón, tenias, larvas migrantes o enquistadas. En todos los tratamientos se consideran de tres a cinco repeticiones (Sumano y Ocampo, 1997).

2.7. Nitazoxanida

2.7.1. Propiedades químicas

La nitazoxanida (NTZ) es un derivado nitrotiazol salicilamida. Su nombre químico es 2-acetiloxil-N-(5-nitro-2-tiazolil) benzamida. Tiene un grupo nitro en la posición 5 del anillo heterocíclico (Fig. 3). Su estructura química está relacionada al metronidazol (White, 2004; Fox y Saravolatz, 2005; Parashar y Arya, 2005) y también tiene similitudes estructurales con los bencimidazoles antihelmínticos con el anillo 5-nitrotiazol sustituyendo el anillo bencimidazólico (Walker *et al.*, 2004).

Figura 3. Fórmula estructural de nitazoxanida.



2.7.2. Farmacocinética

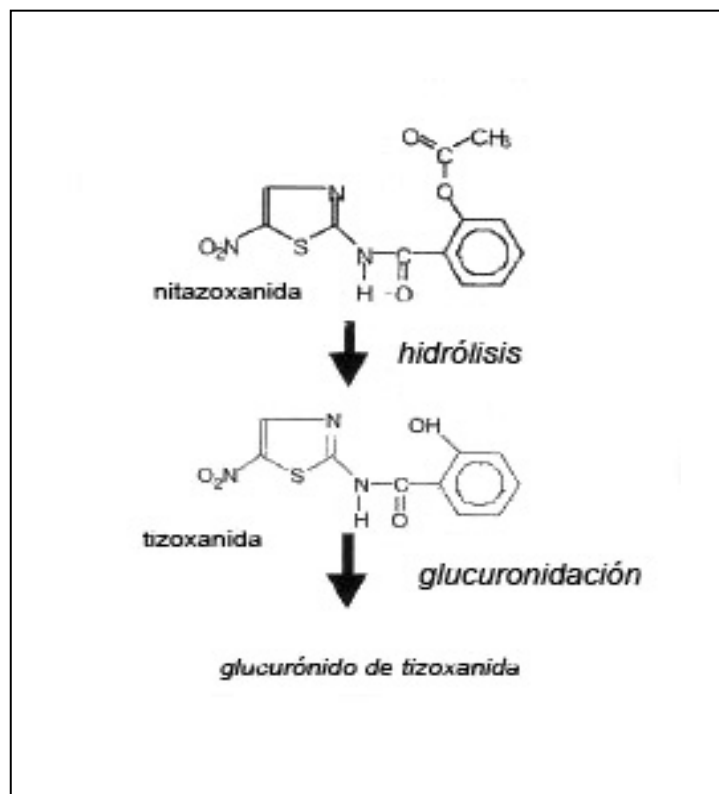
Se cree que la actividad antiparasitaria de NTZ se debe a la interferencia con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima piruvato ferredoxin oxidoreductasa (PFOR), la cual es esencial para el metabolismo energético anaerobio de los parásitos. Sin embargo, la interferencia con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima PFOR puede no ser la única vía por la cual NTZ exhibe su actividad antiparasitaria (Gilles y Hoffman, 2002; Walker *et al.*, 2004; Parashar y Arya, 2005).

Se ha reportado que las enzimas de transporte anaerobio de electrones también podrían ser consideradas como potenciales blancos (Walker *et al.*, 2004; Fox y Saravolatz, 2005). Además, Esposito *et al.* (2005) en un trabajo *in vitro* con taquizoitos de *Neospora caninum* indican el hallazgo de otro mecanismo, ya que el anillo tiazol asociado al grupo nitro no representó el único dominio activo de la molécula y probablemente otro dominio altamente relevante está localizado en la posición 3 del anillo salicilato. Esto no implica que el grupo nitro no participe en términos de actividad parasiticida, pero sugiere que hay uno o dos sitios activos adicionales. Actualmente no se conoce el mecanismo de acción de NTZ contra helmintos.

2.7.3. Farmacodinamia

Después de la administración oral en humanos, NTZ es rápidamente hidrolizada por las esterasas plasmáticas (tiempo de vida media: 6 minutos) a su metabolito activo, tizoxanida (desacetil-nitazoxanida) (TIZ). Giacometti *et al.* (2000) y Adagu *et al.* (2002) reportan que la reducción del grupo nitro es necesaria para la actividad de la TIZ. La tizoxanida sufre una conjugación principalmente por glucuronidación para formar un segundo metabolito, glucurónido de tizoxanida (Fig. 4). NTZ y su metabolito, TIZ, son fácilmente reducidos por las enzimas PFOR de los parásitos por transferencia de electrones. Esta forma reducida de NTZ priva al parásito de su energía y lo erradica (Fox y Saravolatz, 2005; Parashar y Arya, 2005).

Figura 4. Vía metabólica de nitazoxanida.



TIZ y su derivado glucurónido de tizoxanida retienen la actividad antiparasitaria y antibacteriana (White, 2004). Gargala *et al.* (2000) reportan que NTZ y TIZ exhibieron un efecto inhibitorio sobre el desarrollo asexual de esporozoitos de *C. parvum*, mientras que el glucurónido de tizoxanida tuvo un marcado efecto inhibitorio sobre las etapas sexuales de *C. parvum*. Dubreuil *et al.* (1996) reportan que la combinación *in vitro* NTZ-TIZ frecuentemente fue sinérgica y que TIZ generalmente fue menos efectiva que el fármaco de origen.

La concentración plasmática máxima de los metabolitos activos es observada dentro de 1-4 horas. La NTZ original no es detectada en el plasma. En el plasma sólo puede medirse TIZ y más del 99% está unida a las proteínas (Giacometti *et al.*, 2000; Fox y Saravolatz, 2005). TIZ es excretada en la orina, bilis y heces (Gilles y Hoffman, 2002; Parashar y Arya, 2005) indicando una significativa absorción desde el tracto gastrointestinal (Gargala *et al.*, 2000; Adagu *et al.*, 2002).

Sólo TIZ es detectada en las heces sugiriendo desconjugación intestinal del glucurónido. El glucurónido de tizoxanida es excretado en orina y bilis (White, 2004). Otros metabolitos menores incluyen el ácido salicílico hallado en las heces, TIZ sulfato y trazas de hidroxiti-zoxanida halladas en la orina (Adagu *et al.*, 2002).

2.7.4. Espectro de actividad

Los resultados de pruebas *in vitro* y en animales indican que NTZ tiene el espectro más amplio de actividad antiparasitaria jamás alcanzado con un solo fármaco. Ha demostrado ser activa *in vitro* contra una variedad de parásitos como los protozoos *Cryptosporidium parvum* (Gargala *et al.*, 2000; Giacometti *et al.*, 2000), *Neospora caninum* (Esposito *et al.*, 2005), *Giardia intestinalis* y *G. lamblia* (Adagu *et al.*, 2002; Dávila *et al.*, 2002), *Entamoeba histolytica* y *E. dispar* (Adagu *et al.*, 2002; Dávila *et al.*, 2002), *Trichomonas vaginalis* (Adagu *et al.*, 2002). Contra tremátodos demostró ser eficaz para *Fasciola hepatica* en humanos (Rossignol *et al.*, 1998). También ha demostrado su actividad *in vitro*

para los helmintos *E. granulosus* (Walker *et al.*, 2004), *E. multilocularis* (Stettler *et al.*, 2003), *Hymenolepis nana* (Dávila *et al.*, 2002) y nemátodos como *Ascaris lumbricoides* (Dávila *et al.*, 2002).

Igualmente, se ha demostrado efectividad *in vitro* contra bacterias anaerobias gram negativas como *Bacteroides fragilis*; bacterias anaerobias gram positivas como *Clostridium difficile*, *Eubacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Propionibacterium* sp., y *Peptostreptococcus* sp. A pesar de que no fue efectiva contra bacterias aerobias, fue efectiva contra *Staphylococcus aureus* cuando el organismo fue incubado bajo condiciones anaerobias (Dubreuil *et al.*, 1996). A pesar de su amplio espectro, no ha demostrado efectividad *in vitro* contra ciertos nemátodos como *Caenorhabditis elegans*, *Heligmosomoides polygyrus* y *Trichinella spiralis* (Fonseca *et al.*, 2003).

2.7.5. Toxicidad

NTZ es bien tolerada y han sido registrados efectos colaterales mínimos tales como dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal después de la administración oral. Tampoco se han notado cambios significativos en los resultados de electrocardiografía, valores hematológicos y químicos clínicos o parámetros urinarios en humanos (White, 2004; Fox y Saravolatz, 2005; Parashar y Ayra, 2005).

NTZ fue administrada en dosis de 500 mg cada 12 horas por 7 días consecutivos contra *Fasciola hepatica* sin efectos colaterales atribuidos al fármaco (Rossignol *et al.*, 1998). Sin embargo, un estudio realizado por Belkind *et al.* (2004) en niños con nemátodos, reporta que NTZ tuvo una mayor prevalencia de efectos adversos (32.2%) comparada a ABZ (7.4%) como vómitos, sabor amargo en la boca, irritación gástrica y diarrea, siendo el dolor abdominal el efecto adverso más frecuente. Adicionalmente, ABZ tuvo menos efectos adversos y fue más efectivo. Los productos con NTZ no inducen mutaciones en el ADN (Gilles y Hoffman, 2002) y Giacometti *et al.* (2000)

indican que el efecto citotóxico estuvo ausente en cultivos con diversas concentraciones de NTZ.

2.7.6. Interacción con otros fármacos

NTZ inhibe la enzima citocromo P4502C9 y su administración podría, por lo tanto, afectar el metabolismo de los fármacos que son metabolizados por esta enzima tales como la warfarina, fenitoina, etc. (Parashar y Arya, 2005). Es recomendado monitorear el tiempo de protrombina en los pacientes que toman warfarina juntamente con NTZ (Fox y Saravolatz, 2005).

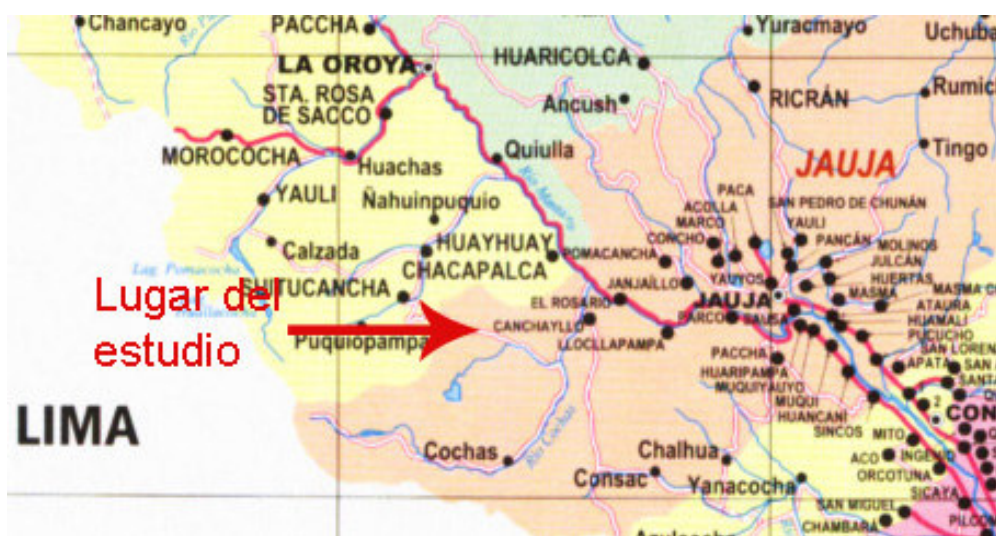
TIZ se une ampliamente a las proteínas del plasma (99%). Debe ser tomada precaución cuando se administra NTZ con otros fármacos de estrecho índice terapéutico que tienen gran afinidad por las proteínas plasmáticas (Fox y Saravolatz, 2005; Parashar y Arya, 2005). Por otro lado, se ha probado la interacción de NTZ con el antibiótico macrólido azitromicina y con la espiropiperidil rifamicina, rifabutina, sin efecto citotóxico en cultivos, sugiriendo que estas combinaciones son seguras (Giacometti *et al.*, 2000).

III. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1. Lugar de Estudio

El estudio se llevó a cabo en la SAIS TÚPAC AMARU, localidad de Pachacayo, distrito de Canchayllo, provincia de Jauja, departamento de Junín (Fig. 5). Es una cooperativa ganadera que abarca un área de 21.7 km² con altitudes entre 3600 y 4300 msnm. La temperatura media durante el día es de 20°C y durante la noche es de 10°C, con una humedad relativa de 25 a 30%. El terreno es principalmente montañoso con pocos valles y corrientes. Los ovinos son el ganado dominante y comparten un área de pastos naturales de 174, 247 hectáreas junto con otras especies como bovinos y equinos.

Figura 5. Localidad de Pachacayo (Canchayllo).



3.2. Animales

Un total de 91 ovejas adultas de raza Junín de diversas edades fueron seleccionadas al azar de una misma punta de 1000 animales destinados al descarte. A estos animales seleccionados se les asignó un número individual consecutivo con un arete en una de las orejas. Estos animales fueron destinados al azar a uno de los siguientes grupos: Grupo 1, oxfendazol oral a razón de 30 mg/kg/día, una vez a la semana durante 11 semanas seguidas. Grupo 2, oxfendazol oral a razón de 30 mg/kg/día + nitazoxanida oral a razón de 15 mg/kg/día una vez a la semana durante 11 semanas seguidas. El oxfendazol se dio un día antes que la nitazoxanida. Grupo 3, administración de placebo oral (grupo control). Todos los animales del estudio fueron hembras.

3.3. Tratamiento de los Animales

En el momento de la identificación de los animales seleccionados, se determinó la edad mediante la observación de los patrones de erupción de los dientes ya que los registros que existen de estos animales son pocos o inexistentes. Con una cinta zoométrica se tomaron las medidas del perímetro torácico para obtener el peso aproximado, debido a la imposibilidad de contar con una balanza calibrada. La administración de los antiparasitarios se realizó mediante una jeringa automática para dosificación oral para la suspensión acuosa de oxfendazol. La nitazoxanida se administró en forma de tabletas.

Todos los animales fueron manejados y alimentados según las condiciones normales del lugar a través de todo el estudio. Los animales fueron vigilados para observar reacciones adversas durante todo el período de tratamiento hasta el beneficio. Se volvió a tomar la medida del perímetro torácico de todos los animales a mitad del período de estudio para ajustar la dosis de los antiparasitarios. Los animales fueron beneficiados en el camal de la cooperativa según disponibilidad a partir de la semana 12 después de la dosificación inicial.

3.4. Recolección de Órganos

Los animales destinados para el beneficio se marcaron un día antes. Se escogieron al azar 3 – 5 ovinos de cada grupo de tratamiento y se les tomó la medida del perímetro torácico para estimar el peso al final del estudio. El día del beneficio todos los animales fueron seguidos cuidadosamente en el camal para evitar confusión con los aretes. Se asignó un código nuevo a cada animal y se marcó en las bolsas individuales en las que se recogieron las vísceras. Sólo una persona fue la encargada de asignar y conocer los nuevos códigos, y se descubrieron al finalizar el análisis de laboratorio, por lo tanto, el análisis de viabilidad estuvo enmascarado para los grupos de tratamiento. Se recuperaron todos los hígados y pulmones de los animales beneficiados y se llevaron al laboratorio de la cooperativa para su inmediata evaluación.

3.5. Análisis de Laboratorio

Los hígados y pulmones recolectados fueron examinados cuidadosamente y se registró la presencia de quistes hidatídicos, localización, número, tipo, diámetro, apariencia del quiste y del líquido hidatídico. El diámetro de 10 quistes elegidos al azar fue determinado mediante un calibrador Vernier. En algunos casos se debridó la zona alrededor del quiste hidatídico para facilitar la medición. El conteo de quistes en los pulmones fue separado para cada lado.

Luego de medir el diámetro aproximado de cada quiste hidatídico, estos fueron desinfectados con alcohol en su superficie para ser punzados con una jeringa de 10 ml y aguja 21 x 1½ para obtener el líquido hidatídico. Igual que para obtener el diámetro, se eligieron 10 quistes al azar para la recolección del líquido hidatídico. En la extracción del líquido hidatídico, se aspiró y se devolvió el líquido a manera de enjuague por 3 veces y luego se aspiró todo el contenido del quiste. El líquido obtenido se depositó en un tubo Falcon con la identificación del nuevo código del animal, órgano y fecha de la recolección. Se registró la presencia y apariencia del líquido hidatídico clasificándolo como ausente, claro, opaco, amarillento, purulento o sanguinolento.

Luego de la extracción del líquido hidatídico, se cortaron con un bisturí los quistes para observar sus características macroscópicas, las cuales fueron clasificadas como: a) normal, con presencia de membranas blancas y una o más cámaras internas; b) calcificado, con presencia de nódulos y depósitos calcáreos, duro, apariencia de tiza; c) degenerado, con presencia de membranas oscuras, material purulento, amarillento; d) hemorrágico, con presencia de líquido o membranas sanguinolentas.

Se hicieron cortes paralelos adicionales en todo el órgano para buscar otros quistes que estuvieran profundos y para observar la presencia de otros parásitos. En algunos casos se tomaron en formol al 10% muestras de tejido y lesiones en las cuales la examinación macroscópica fue dudosa, para el respectivo análisis de histopatología. Todas las muestras fueron colocadas en un conservador portátil con refrigerantes para su inmediato traslado al laboratorio de Medicina Veterinaria Preventiva en Lima.

El análisis de viabilidad se realizó haciendo un lavado de los protoescólex agregando PBS hasta completar un volumen de 45 ml para cada muestra en los tubos Falcon. Se agitó y se dejó reposar, luego se aspiró el PBS. La operación se repitió hasta que el PBS estuvo claro al contacto con los protoescólex. La viabilidad se determinó empleando un método de tinción vital con una solución acuosa de eosina al 0.1%. Se tomaron 10 µl de la suspensión de protoescólex y se mezclaron en un vial con 10 µl de la solución de eosina al 0.1%. La mezcla de este vial se distribuyó en una lámina portaobjetos dividida en 10 pozos. Todas las muestras se llevaron inmediatamente al microscopio de luz para su lectura. A la observación microscópica, los protoescólex se clasificaron en invaginados y evaginados. Además, se determinaron viables aquellos que se presentaban traslúcidos y no viables aquellos que presentaban una coloración roja.

La obtención del porcentaje de viabilidad de los protoescólex encontrados se realizó con la siguiente fórmula:

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

PNT = protoescólex no teñidos

TDP = protoescólex totales

3.6. Análisis de datos

Al haberse evaluado el peso de los animales en dos diferentes momentos (al inicio y al final del estudio), se utilizaron el Análisis de Varianza y la Prueba de Bonferroni con el objetivo de establecer diferencias de peso entre los grupos tratados. El número de quistes hidatídicos presentes en los órganos examinados (hígado y pulmón) fue comparado entre cada grupo de tratamiento mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov de 2 muestras. El diámetro promedio de los quistes hidatídicos para cada grupo de tratamiento fue comparado mediante la prueba de T de Student para datos independientes. La apariencia de los quistes hidatídicos fue comparada entre los grupos de tratamiento mediante la prueba de Chi² (χ^2). El porcentaje de fertilidad de los quistes hidatídicos para los grupos de tratamiento fue analizado utilizando la diferencia de proporciones. El porcentaje de viabilidad de los protoescólex de los quistes hidatídicos fértiles se comparó entre los grupos mediante la prueba de T de Student para datos independientes. Todos los porcentajes promedio de viabilidad están expresados con un intervalo de confianza del 95%.

IV. RESULTADOS

De los 91 animales con los que se inició el presente estudio, 16 (17.6%) se perdieron por causas ajenas al experimento. Sin embargo, esta pérdida no causó diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (Cuadro 1). Un animal del grupo control fue hallado muerto y sólo pudieron tomarse las vísceras para su examen y no se registró su peso al final del estudio. Así, sólo 74 de los 91 animales que iniciaron el estudio fueron examinados al beneficio. La edad promedio de los animales para los tres grupos fue 3.9 años y el rango fue de 1 hasta 4 años. No se halló diferencia significativa entre los grupos.

Cuadro 1. Número de animales que iniciaron, finalizaron (%) y fueron extraviados (%) en el estudio.

Grupo de tratamiento	Inicio	Final (%)	Animales extraviados (%)
OXF	30	23 (76.7)	7 (23.3)
OXF+NTZ	31	26 (83.9)	5 (16.1)
Control	30	26 (86.7)	4 (13.3)
Total	91	75 (82.4)	16 (17.6)

No se encontró diferencia significativa en los pesos entre los grupos de tratamiento al inicio del experimento. No obstante, se observó una ganancia de peso promedio aproximado de 8.5 - 9.0 kg en los grupos tratados mientras que en el grupo control el aumento fue de 6.0 kg. Asimismo, al final del estudio hubo una diferencia de peso de 3.1 kg a favor de las ovejas tratadas con OXF y con la combinación OXF+NTZ en comparación al grupo control. Con todo, esta diferencia no fue evidente ($p = 0.055$) (Cuadro 2). No se observaron efectos colaterales como diarrea, anorexia o letargia en los animales tratados.

Cuadro 2. Peso inicial y final por grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Promedio^a peso inicial \pm DS	Promedio^a peso final \pm DS
OXF	32.7 \pm 4.9	41.9 \pm 7.5
OXF+NTZ	33.2 \pm 5.3	41.8 \pm 5.9
Control	32.6 \pm 4.1	38.8 \pm 4.0

^a. Los promedios fueron estadísticamente iguales.

Por otro lado, solamente un animal de los 75 examinados en el matadero fue negativo a la enfermedad hidatídica. En estos términos, 98.9% fueron positivos al menos a un quiste hidatídico ya sea en pulmón o en hígado. El animal negativo pertenecía al grupo OXF+NTZ. La distribución de los quistes hidatídicos por grupo de tratamiento y localización anatómica se muestra en el Cuadro 3. En general, hubo 6 ovejas con quistes pulmonares, pero sin quistes hepáticos y 2 ovejas con quistes hepáticos pero negativas a quistes pulmonares, de este modo 88% (66/75) tuvieron quistes hidatídicos en ambos órganos.

Cuadro 3. Número de animales positivos según localización de los quistes hidatídicos por grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	N animales examinados	Positivos pulmón		Positivos hígado		Positivos ambos	
		n	%	n	%	n	%
OXF	23	23	100.0	21	91.3	21	91.3
OXF+NTZ	26	23	88.5	23	88.5	21	80.8
Control	26	26	100.0	24	92.3	24	92.3
Total	75	72	96.0	68	90.7	66	88.0

El número total de quistes hidatídicos hallados en las 75 ovejas fue 1087 (promedio = 14.5 quistes/animal), de los cuales 721 (66.3%) fueron pulmonares y 366 (33.7%) fueron hepáticos. Por lo tanto, la proporción pulmón a hígado fue 1.97:1. Además, hubo una diferencia significativa en el promedio del total de quistes por grupo de tratamiento ($p=0.03$) siendo el grupo control el que presentó mayor cantidad de quistes hidatídicos (promedio 22.3). Igualmente, en este grupo el promedio de quistes hidatídicos pulmonares fue significativamente mayor que en el grupo OXF+NTZ ($p=0.04$). No fue hallada diferencia para el promedio del total de quistes hidatídicos hepáticos (Cuadro 4).

Del total de 1087 quistes hidatídicos hallados en el rebaño beneficiado, se evaluaron 680 (367 quistes pulmonares y 313 quistes hepáticos) para determinar tamaño, fertilidad, viabilidad, tipo de fluido hidatídico y apariencia. Estadísticamente hubo diferencia en la longitud promedio de los quistes hidatídicos por grupo de tratamiento para quistes pulmonares entre el grupo OXF frente al grupo control ($p<0.05$). No obstante, no hubo diferencia estadística en el promedio del ancho para quistes pulmonares. Por otro lado, si se halló diferencia estadística para el ancho promedio en quistes hidatídicos hepáticos entre el grupo control frente al grupo OXF y entre el grupo OXF+NTZ frente al grupo OXF. Asimismo, se encontró una diferencia estadística en el

largo promedio entre el grupo OXF comparado al grupo control y en el grupo OXF en comparación a la combinación OXF+NTZ ($p < 0.05$). El grupo OXF mostró los tamaños promedio más pequeños para quistes hidatídicos pulmonares y hepáticos (Cuadro 5).

Cuadro 4. Número total y promedio de quistes hidatídicos por órgano afectado y grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Quistes pulmonares		Quistes hepáticos ^a		Quistes totales	
	Total	Promedio	Total	Promedio	Total	Promedio
OXF	147	6.4	115	5.0	262	11.4
OXF+NTZ	154	5.9 ^b	91	3.5	245	9.4 ^b
Control	420	16.2 ^c	160	6.2	580	22.3 ^c
Total	721	(66.3%)	366	(33.7%)	1087	(100%)

^a. No hay diferencia estadística en el promedio de los tres grupos de tratamiento.

^{b, c}. Letras diferentes indican una diferencia estadísticamente significativa.

Cuadro 5. Diámetros promedio (ancho y largo) de los quistes hidatídicos por órgano y grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Pulmón (mm)		Hígado (mm)	
	Promedio ancho	Promedio largo	Promedio ancho	Promedio largo
OXF	10.9	14.9	9.3	12.3
OXF+NTZ	12.5	17.3	11.6	17.5
Control	13.3	19.5	11.6	16.8

De los 680 quistes hidatídicos evaluados, un total de 92 (13.5%) resultaron fértiles, siendo 55 (59.9%) pulmonares y 37 (40.2%) hepáticos. El grupo control tuvo la mayor cantidad de quistes hidatídicos fértiles ($n = 65$) tal como se

muestra en el Cuadro 6, apreciándose un porcentaje total de fertilidad de quistes hidatídicos estadísticamente mayor que el grupo OXF y la combinación OXF+NTZ. También, se apreció una diferencia en el porcentaje de fertilidad de quistes hepáticos y de quistes pulmonares para el grupo control en comparación a los grupos OXF y la combinación OXF+NTZ ($p < 0.05$). En el grupo OXF se hallaron 5 animales con quistes fértiles, de los cuales 4 tenían quistes pulmonares; ninguno tuvo quistes fértiles en ambos órganos. En la combinación OXF+NTZ, 8 animales presentaron quistes fértiles, todos en pulmón y 3 de éstos en ambos órganos. En el grupo control 14 animales resultaron con quistes fértiles, 12 sólo en pulmón, 10 sólo en hígado y 8 en ambos órganos.

Cuadro 6. Número y proporción de quistes hidatídicos fértiles por grupo de tratamiento y por órgano afectado.

Grupo de tratamiento	Pulmón		Hígado		Total	
	Fértil (%) ^a	n ^b	Fértil (%) ^a	n ^b	Fértil (%) ^a	n ^b
OXF	6 (5.6)	107	6 (5.6)	108	12 (5.6)	215
OXF+NTZ	10 (9.5)	105	5 (5.9)	85	15 (7.9)	190
Control	39 (25.2)	155	26 (21.7)	120	65 (23.6)	275
Total	55 (59.9)	367	37 (40.2)	313	92 (13.5)	680

^a. Número de quistes fértiles y su porcentaje para cada grupo de tratamiento.

^b. Número total de quistes evaluados por grupo de tratamiento.

Se halló que el grupo control mostró el mayor porcentaje promedio de protoescólex viables, 51.6% ($n = 12$) en quistes hidatídicos pulmonares fértiles y 48.9% ($n = 10$) en quistes hidatídicos hepáticos fértiles. En el grupo OXF se halló un porcentaje promedio de protoescólex viables del 20% ($n = 4$) en quistes pulmonares fértiles y un porcentaje de viabilidad del 4% en una oveja con quiste hidatídico hepático fértil. Por otra parte, en el grupo OXF+NTZ los resultados fueron similares al grupo OXF con un porcentaje promedio de 19.5%

(n = 8) en quistes fértiles pulmonares, pero no se halló viabilidad en los quistes hidatídicos hepáticos fértiles que se hallaron en 3 ovejas.

En el Cuadro 7 se presenta el porcentaje de distribución de los tipos de líquido hidatídico hallados en pulmón e hígado por grupos de tratamiento. Se observó un mayor porcentaje de ausencia de líquido hidatídico ya sea en pulmón o en hígado para los grupos tratados. Respecto al porcentaje de líquido hidatídico pulmonar claro, el grupo OXF y el grupo control fueron estadísticamente iguales mientras que en el grupo OXF+NTZ sí se halló una diferencia estadística significativa ($p < 0.05$). Por otro lado, para el líquido hidatídico hepático claro se encontró una diferencia estadísticamente significativa en los grupos OXF y OXF+NTZ con el grupo control ($p < 0.05$). En el total de tipos de líquido hidatídico se halló diferencia a favor de los grupos tratados. Se halló diferencia estadística significativa entre los grupos de tratamiento para la ausencia de líquido y la presencia de líquido hidatídico claro.

Cuadro 7. Porcentaje de distribución de los tipos de líquido hidatídico por órgano y grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Pulmón		Hígado		Total	
	Aus + otro ^a	Claro ^b	Aus + otro ^a	Claro ^b	Aus + otro ^a	Claro ^b
OXF	64	36	81	19	72	28
OXF+NTZ	70	30	82	18	75	25
Control	53	47	61	39	57	43

^a. Ausente, no se observó fluido hidatídico en la examinación. Otro incluye: quistes opacos, amarillentos, purulentos y sanguinolentos.

^b. Fluido claro, quistes típicos.

Por otra parte, el porcentaje de quistes hidatídicos degenerados hallado en los grupos de tratamiento fue significativamente estadístico para los grupos OXF y OXF+NTZ, respecto al grupo control. El porcentaje de quistes degenerados en pulmón y en hígado del grupo OXF comparado al grupo

OXF+NTZ fue estadísticamente igual, pero entre el grupo OXF y el grupo OXF+NTZ comparados al control si fue hallada diferencia estadística ($p < 0.05$). Igualmente, para el total de quistes degenerados no fue hallada diferencia entre los grupos OXF y OXF+NTZ a la vez que fue hallada diferencia entre los grupos tratados respecto al grupo control ($p < 0.05$) (Cuadro 8).

Cuadro 8. Número y porcentaje de quistes hidatídicos degenerados en hígado y pulmón por grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Pulmón		Hígado		Total	
	Degen (%) ^a	n ^b	Degen (%) ^a	n ^b	Degen (%) ^a	n ^b
OXF	101 (94.4)	107	98 (90.7)	108	199 (92.6)	215
OXF+NTZ	96 (91.4)	105	75 (88.2)	85	171 (90.0)	190
Control	104 (67.1)	155	81 (67.5)	120	185 (67.3)	275

^a. Número y porcentaje de quistes degenerados (calcificados, hemorrágicos).

^b. Número de quistes evaluados por grupo de tratamiento.

Más del 50% de los animales tuvieron sólo quistes hidatídicos sin presencia de otro parásito en todos los grupos de tratamiento. *Fasciola hepatica* fue el parásito hallado más frecuentemente en todos los grupos y sólo se halló un *Cysticercus tenuicollis* en una oveja del grupo control.

V. DISCUSIÓN

La sierra de Junín puede ser considerada un buen modelo epidemiológico para el estudio de la hidatidosis ya que los ovinos son la especie ganadera predominante y usualmente permanecen en la misma área durante toda su vida. Moro *et al.* (1997) indican para la localidad de Pachacayo una prevalencia de hidatidosis del 87% en ovinos y 9.1% en humanos, con 32% de equinococosis en perros. Igualmente, Dueger y Gilman (2001) señalan una prevalencia de 77.4% y Martínez *et al.* (2003) 86% en ovinos de la misma zona. El cese de las medidas de control desde 1980 debido a la inestabilidad política puede ser responsable de estas altas prevalencias.

El hallazgo de un animal negativo (grupo OXF+NTZ) a quistes hidatídicos de los 75 examinados indica una prevalencia de 98.9%. La edad promedio de los animales para los tres grupos fue 3.9 años. Martínez *et al.* (2003) advirtieron que la prevalencia de hidatidosis en borregas mayores de 2 años fue 82.6%, mientras que en las borreguillas menores de 2 años fue de 23.3%, concluyendo que a mayor edad hay mayor prevalencia dado que los quistes desarrollan aproximadamente 1 cm por año, resultando más evidentes en animales de más edad.

La dosis elegida de OXF estuvo en base a diversos trabajos realizados en cerdos con cisticercosis (González *et al.*, 1997) y en ovinos naturalmente infectados (Dueger *et al.*, 1999) en los cuales la dosis de 30 mg/kg demostró seguridad y eficacia contra los respectivos quistes. No hay trabajos sobre el

uso de nitazoxanida en rumiantes, razón por la cual la dosis de 15 mg/kg fue elegida en base a trabajos en humanos (Rossignol *et al.*, 1998; Dávila *et al.*, 2002; Belkind *et al.*, 2004).

Una importante observación en este estudio fue una ganancia de peso en los animales tratados con los fármacos, la cual fue de aproximadamente 3.1 kg más que en los animales control. El tratamiento con OXF y NTZ podría tener un beneficio en la ganancia de peso quizás por un efecto sobre otras poblaciones parasitarias en el tracto gastrointestinal y/o el hígado de estos animales, lo que permite una mejor utilización de los nutrientes.

Se ha reportado la eficacia del oxfendazol en *Moniezia*, *Dyctiocaulus* y otros helmintos intestinales en rumiantes (Roberson, 1987a; Kern, 2003; Reinemeyer y Courtney, 2003b). Rossignol *et al.* (1998) evidenciaron la efectividad de nitazoxanida contra *Fasciola hepatica* en humanos. A pesar de no indicar la razón, Blanton *et al.* (1998) también observaron una ganancia de peso en ovejas y cabras tratadas con oxfendazol a 30 mg/kg/día 2 veces por semana por 4 semanas.

Este trabajo halló una mayor proporción de quistes pulmonares (66.3%) respecto a los quistes hepáticos (33.7%). La proporción pulmón a hígado fue 2:1. En el trabajo de García *et al.* (1997) la mitad de los ovinos parasitados no tuvieron el hígado infectado y en aquellos que lo estaban, también se encontraban afectados los pulmones. Dueger y Gilman (2001) observaron un mayor porcentaje de quistes pulmonares (72.2%) que hepáticos (60.8%) y Martínez *et al.* (2003) hallaron un 35% de pulmones y un 28% de hígados afectados. Moro *et al.* (1997) señalan que la alta prevalencia de quistes pulmonares vista en Perú puede deberse al efecto de la gran altitud. Se indica que una adaptación circulatoria que aumenta el número y tamaño de los capilares de los tejidos sucede en la parte alta de los pulmones en animales nacidos y criados a grandes altitudes (Guyton, 1991). Oku *et al.* (2004) en Uruguay encontró una mayor proporción de pulmones (61%) que hígados (39%) afectados. Varias cepas de *Echinococcus granulosus* han sido

identificadas y pueden existir importantes diferencias biológicas entre cepas locales, lo cual puede ser la razón de las características clínicas y epidemiológicas geográficamente específicas de esta enfermedad (Soulsby, 1987; Sánchez, 1999; Bourée, 2001; Schantz, 2006).

Hubo una diferencia significativa en el promedio del total de quistes por grupo de tratamiento. El grupo OXF presentó un promedio de 11.4 quistes, el grupo OXF+NTZ 9.4 quistes y el grupo control 22.3 quistes. Además, el grupo OXF mostró los tamaños más pequeños para quistes en ambos órganos. OXF podría proteger contra nuevas infecciones durante cierto tiempo después del tratamiento a juzgar por el menor número de quistes hidatídicos hallados en los grupos tratados con este fármaco. Los efectos de solubilidad, las modificaciones de pH en diferentes partes de los compartimientos corporales y la biodisponibilidad sistémica pueden afectar la absorción o distribución y por lo tanto la óptima eficacia clínica (Lanusse *et al.*, 1995; Sánchez *et al.*, 2005). Las formulaciones concentradas de OXF, debido a la saturación, podrían ser depositadas como reservorios en los tejidos (Sánchez *et al.*, 2005).

Respecto al promedio de quistes por órgano, se advirtió que el grupo OXF+NTZ tuvo un promedio de quistes hidatídicos pulmonares ($n = 5.9$) significativamente menor que el grupo control ($n = 16.2$) y que además tuvo el menor promedio para quistes hepáticos ($n = 3.5$) aunque no fue estadísticamente diferente de los otros grupos. Esto podría ser explicado por la conversión de nitazoxanida en tizoxanida y su eliminación a través de la bilis, lo que sugiere una mayor concentración hepática del fármaco (Gilles y Hoffman, 2002; Parashar y Arya, 2005).

Para la valoración de la eficacia de los fármacos utilizados es necesario evaluar la fertilidad y viabilidad de los quistes hidatídicos (García *et al.*, 1997). En este trabajo se evaluaron 680 quistes hidatídicos de los cuales 92 (13.5%) resultaron fértiles, siendo 55 (59.9%) pulmonares y 37 (40.2%) hepáticos. Scala *et al.* (2006) hallaron un mayor porcentaje de quistes fértiles en pulmones de ovinos de Sardinia (Italia) a pesar de encontrar el 60% de los quistes en el

hígado. Contrariamente, Khan *et al.* (2001) hallaron una fertilidad similar en quistes hepáticos y pulmonares.

Hay que destacar que los fármacos utilizados deben penetrar las 3 capas del quiste hidatídico para destruir al parásito y es necesaria la persistencia en niveles adecuados del metabolito activo de las mismas. El éxito del tratamiento quimioterapéutico de la hidatidosis está basado en la capacidad de los fármacos de actuar sobre la capa germinal y los protoescólex del interior del quiste en concentraciones adecuadas por suficientes períodos de tiempo (García *et al.*, 1998).

Lanusse *et al.* (1995) en su experimento con ovejas adultas hallaron un tiempo de vida media de 9.11 horas para OXF y además fue hallado en plasma hasta 144 horas post-administración. El reciclamiento enterohepático puede contribuir a su extendida residencia en el torrente sanguíneo. Está bien reconocido que la duración de la exposición es tan importante como el pico de concentración para determinar la potencia de los componentes bencimidazólicos (Steel y Hennessy, 1999).

Si consideramos la protección adicional que las capas quísticas le otorgan al parásito, el éxito del tratamiento quimioterapéutico de la enfermedad hidatídica dependería de la etapa de desarrollo de dichas capas. Blanton *et al.* (1998) en su trabajo con ovejas y cabras utilizando OXF a 30 mg/kg/día dos veces por semana por 4 semanas hallaron protoescólex viables en el 72% de los quistes de los animales control y en el 3% de los quistes de los animales tratados. Los quistes mostraron marcada evidencia de reacción celular del hospedero con infiltración de la capa adventicia con neutrófilos, eosinófilos y células plasmáticas. La capa laminar estaba necrótica y la capa adventicia estaba completamente degenerada y reemplazada por células de inflamación aguda.

Para NTZ, Stettler *et al.* (2003) en un trabajo con *Echinococcus multilocularis* reportan que después de 4 días de tratamiento *in vitro* con NTZ a 5 y 10 µg/ml, la capa germinal de metacestodo había perdido su característica estructural multicelular y fue desintegrada en muchas áreas. Las alteraciones

fueron a nivel de las células indiferenciadas, cuyos citoplasmas contenían grandes vacuolas llenas con cuerpos electrodensos, partículas granulares y vesículas pequeñas. Asimismo, Stettler *et al.* (2004) demostraron que NTZ tuvo un significativo impacto sobre el desarrollo de metacestodos de *E. granulosus* en el hígado, reflejado por la cantidad significativamente más baja de lesiones detectadas en el grupo de ratones tratados. Los metabolitos de NTZ son capaces de alcanzar el verdadero órgano blanco de *E. multilocularis*, el hígado, en concentraciones bastante altas para exhibir una profunda actividad antiparasitaria (Stettler *et al.*, 2003). Walker *et al.* (2004) reportaron la pérdida de viabilidad de los protoescólex de *E. granulosus* tratados *in vitro* con NTZ a 5 y 10 µg/ml. El número de protoescólex no viables se incrementó con el tiempo. La resuspensión de los protoescólex en medio fresco por un período de varias semanas sin NTZ no dio ningún cambio indicando que ninguno de los parásitos sobrevivió al tratamiento. Estos resultados demuestran el efecto protoescolicida de NTZ sobre *E. granulosus*.

En un segundo experimento *in vitro* utilizando la combinación NTZ+ABZ, Walker *et al.* (2004) observaron cambios morfológicos en los metacestodos tales como pérdida de turgencia, vesículas distorsionadas, extensa alteración de microtricos, formación de gotas lipídicas de inclusión, apariencia redonda de las mitocondrias e incrementada vacuolización de la capa germinal, concluyendo que NTZ+ABZ exhibieron claros efectos parasiticidas. Stettler *et al.* (2004) utilizando la combinación NTZ+ABZ demostraron la pérdida progresiva de la integridad estructural de los parásitos, lo cual incluyó severa necrosis del tegumento y la capa germinal acompañada por encapsulamiento por el tejido del hospedero. La investigación comparativa de estos rasgos ultraestructurales sugiere un efecto sinérgico de NTZ+ABZ, ya que influyeron en los niveles séricos de sus respectivos metabolitos, sugiriendo que la ingesta de un fármaco influye la absorción del otro. Los factores críticos para el éxito del tratamiento parecen ser la habilidad del fármaco para penetrar la compleja pared quística y la persistencia de niveles adecuados del metabolito activo.

Los resultados de estos tratamientos podrían estar afectados por el estado inmunológico del hospedero y las características del quiste hidatídico, incluyendo tamaño, edad y localización. El fracaso para destruir todos los protoescoléx puede ser debido a la farmacodinamia del fármaco en rumiantes, la incompleta penetración en algunos quistes y/o la variabilidad en la sensibilidad del parásito.

Otro hallazgo del presente trabajo fue que el porcentaje de quistes hidatídicos degenerados hallado en los grupos de tratamiento fue significativamente estadístico para los grupos OXF y OXF+NTZ respecto al grupo de tratamiento (Cuadro 8). La relativa abundancia de quistes degenerados en los animales tratados con OXF y NTZ sugiere que estos fármacos pueden estar involucrados directamente en el proceso de destrucción de los quistes hidatídicos. La pequeña cantidad de quistes degenerados en el grupo control puede significar que la degeneración es un rasgo de la historia natural de un quiste. El OXF y/o NTZ podrían causar cambios en la membrana adventicia del quiste, alterándola, lo cual permitiría una pérdida de la tolerancia del hospedero y/o disminuiría la habilidad del parásito de protegerse a sí mismo de la respuesta inmune del hospedero. A pesar de que Dueger y Gilman (2001) encontraron un aumento en la cantidad de quistes degenerados o calcificados con la edad, no hallaron indicios de que la cantidad de ovinos con sólo quistes degenerados o calcificados aumentara con la edad.

Es posible que los fármacos no puedan matar directamente al parásito, sino que un daño colateral inmune ocurra y destruya al parásito. Urrea-París *et al.* (2002) mencionan que la capa adventicia puede servir para proteger al quiste reduciendo la accesibilidad del fármaco. Asimismo, Steers *et al.* (2001) en su estudio sobre la acción del óxido nítrico sobre la membrana laminar sugieren que ésta no puede ser una barrera completa a los productos de los macrófagos activados porque llega a ocurrir la muerte de los quistes y los nitritos son detectados dentro del fluido hidatídico. González *et al.* (1998) en un estudio de cisticercosis porcina (30 mg/kg, una sola dosis) demostró que el quiste no

muere inmediatamente, requiere de un período de al menos 1 mes después del tratamiento antes que la viabilidad del quiste sea reducida a niveles aceptables.

Menezes da Silva (2003) indica que el tratamiento exitoso es seguido por la separación de la membrana quística y cambios degenerativos que consisten en una reducción en el componente líquido y la aparición de una solidificación en el quiste que prueba su inactividad. Esto se puede correlacionar con el mayor porcentaje de ausencia de líquido hidatídico ya sea en pulmón o en hígado para los grupos de tratamiento en este trabajo.

Este estudio demuestra que OXF y la combinación OXF+NTZ son efectivas contra la hidatidosis quística en ovinos naturalmente infectados a una dosis de 30 mg/kg en el esquema de tratamiento utilizado, no tuvieron efectos adversos sobre los animales y los animales tratados tuvieron un ligero aumento de peso, lo que los convierte en buenos candidatos para futuras estrategias de control.

VI. CONCLUSIONES

- Hubo una diferencia estadísticamente significativa en la fertilidad en los quistes de las ovejas tratadas con oxfendazol (12%) y con oxfendazol + nitazoxanida (15%) comparada a la fertilidad del grupo control (65%).
- El tratamiento con oxfendazol y con la combinación oxfendazol + nitazoxanida demostró ser eficaz en el tratamiento de hidatidosis en ovinos naturalmente infectados.

VII. RECOMENDACIONES

- Profundizar los estudios con oxfendazol evaluando la respuesta a diferentes dosis para determinar la dosis óptima de este fármaco y establecer los mejores esquemas de tratamiento en ovinos naturalmente infectados con hidatidosis.
- Implementar una educación sanitaria para las comunidades rurales y urbanas sobre la importancia de la hidatidosis en la salud pública y cómo puede ser controlada.

VIII. BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. **Acha P, Szyfres B. 2003.** Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Vol. III. Parasitología. 3ª ed. Washington: Organización Panamericana de la salud. Publicación Técnica y Científica. No. 580. p. 195-211.
2. **Adagu IS, Nolder D, Warhurst DC, Rossignol JF. 2002.** *In vitro* activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* and *Trichomonas vaginalis*. J Antimicrob Chemoth 49: 103-111.
3. **Aparicio P, Rodríguez E, Gárate T, Molina R, Soto A, Alvar J. 2003.** Terapéutica antiparasitaria. Enferm Infecc Microbiol Clin 21: 579-594.
4. **Atías A. 1994.** Parasitología clínica. 3ª ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo. p. 24-40.
5. **Barriga OO. 1994.** Inmunología en las infecciones parasitarias. En: Atías A, ed. Parasitología clínica. 3ª ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo. p. 74-97.
6. **Barriga OO. 2002.** Las enfermedades parasitarias de los animales domésticos en la América Latina. Santiago de Chile: Editorial Germinal. p. 157-166.
7. **Belkind U, Belkind J, Sánchez D, Espinoza M, Lazcano E. 2004.** Evaluación de la nitazoxanida en dosis única y por tres días en parasitosis intestinal. Salud Publica Mex 46: 333-340.
8. **Blanton RE. 2001.** Echinococcosis. Curr Treat Options Infect Dis 3: 327-332.

9. **Blanton RE, Wachira TM, Zeyhle EE, Njoroge EM, Magambo JK, Schantz PM. 1998.** Oxfendazole treatment for cystic hydatid disease in naturally infected animals. *Antimicrob Agents Ch* 42: 601-605.
10. **Bourée P. 2001.** Hydatidosis: dynamics of transmission. *World J. Surg.* 25: 4-9.
11. **Cabrera PA, Irabedra P, Orlando D, Rista L, Harán G, Viñals G, Blanco MT, Alvarez M, Elola S, Morosoli D, Moraña A, Bondad M, Sambrán Y, Heinzen T, Chans L, Piñeyro L, Pérez D, Pereyra I. 2003.** Nacional prevalence of larval echinococcosis in sheep in slaughtering plants *Ovis aries* as an indicator in control programmes in Uruguay. *Acta Trop* 85: 281-285.
12. **Campos A, López G, Andrés AM. 2000.** Risk factors for *Echinococcus granulosus* infection: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 62: 329-334.
13. **Casado N, Urrea-París MA, Moreno MJ, Rodríguez-Caabeiro F. 2001.** Combined praziquantel and albendazole chemoprophylaxis in experimental hydatidosis. *Parasitol Res* 87: 787-789.
14. **Dávila-Gutiérrez CE, Vásquez C, Trujillo-Hernández B, Huerta M. 2002.** Nitazoxanide compared with quinifamide and mebendazole in the treatment of helminthic infections and intestinal protozoa in children. *Am J Trop Med Hyg* 66: 251-254.
15. **Dubinský P, Štefancíková A, Turceková L, Macko JK, Šoltýs J. 1998.** Development and morphological variability of *Echinococcus granulosus*. *Parasitol Res* 84: 221-229.
16. **Dubreuil L, Houcke I, Mouton Y, Rossignol JF. 1996.** *In vitro* evaluation of activities of nitazoxanide and tizoxanide against anaerobes and aerobic organisms. *Antimicrob Agents Ch* 40: 2266-2270.
17. **Dueger EL, Gilman RH. 2001.** Prevalence, intensity, and fertility of ovine cystic echinococcosis in the central Peruvian Andes. *T Roy Soc Trop Med H* 95: 379-383.
18. **Dueger EL, Moro PL, Gilman RH. 1999.** Oxfendazole treatment of sheep with naturally acquired hydatid disease. *Antimicrob Agents Ch* 43: 2263-2267.

19. **Eckert J, Deplazes P. 2004.** Biological, epidemiological, and clinical aspects of echinococcosis, a zoonosis of increasing concern. *Clin Microbiol Rev* 17: 107-135.
20. **El-On J. 2003.** Benzimidazole treatment of cystic echinococcosis. *Acta Trop* 85: 243-252.
21. **Esposito M, Stettler R, Moores SL, Pidathala C, Müller N, Stachulski A, Berry NG, Rossignol JF, Hemphill A. 2005.** *In vitro* efficacies of nitazoxanide and other thiazolides against *Neospora caninum* tachyzoites reveal antiparasitic activity independent of the nitro group. *Antimicrob Agents Ch* 49: 3715-3723.
22. **Fonseca F, Martínez MM, Martínez AR. 2003.** Nematocidal activity of nitazoxanide in laboratory models. *Parasitol Res* 91: 321-324.
23. **Fox L, Saravolatz L. 2005.** Nitazoxanide: a new thiazolide antiparasitic agent. *Clin Infect Dis* 40: 1173-1180.
24. **García JL, Álvarez AI, Redondo PA, Prieto JG. 1997.** Estudio de la fertilidad y viabilidad de quistes hidatídicos ovinos. *Rev Esp Salud Pública* 71: 445-449.
25. **García JL, Álvarez AI, Redondo PA, Prieto JG. 1998.** *Echinococcus granulosus*: membrane permeability of secondary hydatid cysts to albendazole sulfoxide. *Parasitol Res* 84: 417-420.
26. **Gargala G, Delaunay A, Li X, Brasseur P, Favennec L, Ballet JJ. 2000.** Efficacy of nitazoxanide, tizoxanide and tizoxanide glucuronide against *Cryptosporidium parvum* development in sporozoite-infected HCT-8 enterocytic cells. *J Antimicrob Chemoth* 46: 57-60.
27. **Giacometti A, Cirioni O, Barchiesi F, Ancarani F, Scalise G. 2000.** Activity of nitazoxanide alone and in combination with azithromycin and rifabutin against *Cryptosporidium parvum* in cell culture. *J Antimicrob Chemoth* 45: 453-456.
28. **Gilles HM, Hoffman PS. 2002.** Treatment of intestinal parasitic infections: a review of nitazoxanide. *Trends Parasitol* 18: 95-97.

29. **González AE, Falcón N, Gavidia C, García HH, Tsang VCW, Bernal T, Romero M, Gilman RH. 1997.** Treatment of porcine cysticercosis with oxfendazole: a dose-response trial. *Vet Rec* 141: 420-422.
30. **González AE, Falcón N, Gavidia C, García HH, Tsang VCW, Bernal T, Romero M, Gilman RH. 1998.** Time-response curve of oxfendazole in the treatment of swine cysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* 59: 832-836.
31. **González H, Plaza J, Abalos P. 1981.** Fertilidad del quiste hidatídico en tres especies animales en Chile y estudio de la vitalidad de sus escólices. *Bol Chile Parasit* 36: 14-19.
32. **Guyton A. 1992.** Tratado de fisiología médica. 2ª ed. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. p. 484-487.
33. **Harris A, Heath DD, Lawrence SB, Shaw RJ. 1989.** *Echinococcus granulosus*: ultrastructure of epithelial changes during the first 8 days of metacestode development *in vitro*. *Int. J. Parasitol.* 19: 621-629.
34. **Kassai T. 2002.** Helmintología veterinaria. Zaragoza: Editorial Acribia. p. 44-49.
35. **Kern P. 2003.** *Echinococcus granulosus* infection: clinical presentation, medical treatment and outcome. *Langenbecks Arch Surg* 388: 413-420.
36. **Khan AH, El-Buni AA, Ali MY. 2001.** Fertility of the cysts of *Echinococcus granulosus* in domestic herbivores from Benghazi, Libya, and the reactivity of antigens produced from them. *Ann Trop Med Parasit* 95: 337-342.
37. **Khuroo M. 2002.** Hydatid disease: current status and recent advances. *Ann Saudi Med* 22: 56-64.
38. **Lanusse CE, Gascon LH, Prichard RK. 1995.** Comparative plasma disposition kinetics of albendazole, fenbendazole, oxfendazole and their metabolites in adult sheep. *J Vet Pharmacol Therap* 18: 196-203.
39. **Lapage G. 1983.** Parasitología veterinaria. 8ª ed. México DF: CIA Editorial Continental SA. p. 259-299.
40. **Lara DM. 2003.** Resistencia a los antihelmínticos: origen, desarrollo y control. *Corpoica Cienc Tecnol Agropecuaria* 4: 55-71.
41. **Larrieu E, Costa MT, Cantoni G, Alvarez R, Cavagion L, Labanchi JL, Bigatti R, Araya D, Herrero E, Alvarez E, Mancini S, Cabrera P. 2001.**

Ovine *Echinococcus granulosus* transmission dynamics in the province of Rio Negro, Argentina, 1980-1999. *Vet Parasitol* 98: 263-272.

42. **Larrieu E, Belloto A, Arambulo III P, Tamayo H. 2004.** Echinococcosis quística: epidemiología y control en América del Sur. *Parasitol Latinoam* 59: 82-89.
43. **López H. 2002.** Cestodiasis tisulares: participación de los linfocitos T cooperadores 1 y 2. *Salud Publica Mex* 44: 145-152.
44. **Martínez M, Galarza E, Rodríguez J, Leguía G, Montes G. 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 Perú Parasitol* 16: 14-17.
45. **Mehlhorn H, Piekarski G. 1993.** Fundamentos de parasitología. Parásitos del hombre y de los animales domésticos. 3ª ed. Zaragoza: Editorial Acribia. p. 176-213.
46. **Menezes da Silva A. 2003.** Hydatid cyst of the liver – criteria for the selection of appropriate treatment. *Acta Trop* 85: 237-242.
47. **Moro PL, McDonald J, Gilman RH, Silva B, Verástegui M, Malqui V, Lescano G, Falcón N, Montes G, Bazalar H. 1997.** Epidemiology of *Echinococcus granulosus* in the central Peruvian Andes. *B World Health Organ* 75: 553-561.
48. **Moro P, Schantz PM. 2006.** Cystic echinococcosis in the Americas. *Parasitol Int* 55: S181-S186.
49. **Núñez E, Calero D, Estares L, Morales A. 2003.** Prevalencia y factores de riesgo de hidatidosis en población general del distrito de Ninacaca-Pasco, Perú 2001. *An Fac Med* 64: 34-42.
50. **Oku Y, Malgor R, Benavidez U, Carmona C, Kamiya H. 2004.** Control program against hydatidosis and the decreased prevalence in Uruguay. *Int Congr Ser* 1267: 98-104.
51. **Outteridge PM. 1989.** Inmunología veterinaria. Zaragoza: Ed. Acribia. p. 161-174.
52. **Parashar A, Arya R. 2005.** Nitazoxanide. *Indian Pediatr* 42: 1161-1165.

- 53. Quiroz H. 1999.** Cestodos. En: Cordero del Campillo M, Rojo FA, Martínez AR, Sánchez MC, Hernández S, Navarrete I, Diez P, Quiroz H, Carvalho M, eds. Parasitología veterinaria. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. p. 105-112.
- 54. Reinemeyer CR, Courtney CH. 2003a.** Quimioterapia de las enfermedades parasitarias. En: Adams HR, ed. Farmacología y terapéutica veterinaria. 3ª ed. Zaragoza: Editorial Acribia. p. 1011-1047.
- 55. Reinemeyer CR, Courtney CH. 2003b.** Fármacos contra cestodos y trematodos. En: Adams HR, ed. Farmacología y terapéutica veterinaria. 3ª ed. Zaragoza: Editorial Acribia. p. 1049-1061.
- 56. Reuter S, Jensen B, Buttenschoen K, Kratzer W, Kern P. 2000.** Benzimidazoles in the treatment of alveolar echinococcosis: a comparative study and review of the literature. J Antimicrob Chemoth 46: 451-456.
- 57. Roberson E. 1987a.** Fármacos contra cestodos y trematodos. En: Booth NH, McDonald LE, eds. Farmacología y terapéutica veterinaria. Vol. II. Zaragoza: Editorial Acribia. p. 125-130.
- 58. Roberson E. 1987b.** Quimioterapia de las enfermedades parasitarias. En: Booth NH, McDonald LE, eds. Farmacología y terapéutica veterinaria. Vol. II. Zaragoza: Editorial Acribia. p. 131-145.
- 59. Rossignol JF, Abaza H, Friedman H. 1998.** Successful treatment of human fascioliasis with nitazoxanide. T Roy Soc Trop Med H 92: 103-104.
- 60. Sánchez C. 1994.** Hidatidosis. En: Cordero del Campillo M, Rojo FA, Martínez AR, Sánchez MC, Hernández S, Navarrete I, Diez P, Quiroz H, Carvalho M, eds. Parasitología veterinaria. Madrid: McGraw-Hill Interamericana. p. 341-350.
- 61. Sánchez SF, Jones DG, Small J, McKellar QA. 2005.** Effects of formulation concentration on intravenous pharmacokinetics, chirality and *in vitro* solubility of oxfendazole and its metabolites in sheep. J Vet Pharmacol Therap 28: 467-473.
- 62. Sapunar J. 1994.** Hidatidosis. En: Atías A, ed. Parasitología clínica. 3ª ed. Santiago de Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo. p. 341-354.

- 63. Scala A, Garippa G, Varcasia A, Tranquillo VM, Genchi C. 2006.** Cystic echinococcosis in slaughtered sheep in Sardinia (Italy). *Vet Parasitol* 135: 33-38.
- 64. Schantz PM. 2006.** Progress in diagnosis, treatment and elimination of echinococcosis and cysticercosis. *Parasitol Int* 55: S7-S13.
- 65. Soulsby E JL. 1987.** Parasitología y enfermedades parasitarias en los animales domésticos. 7ª ed. México DF: Nueva Editorial Interamericana. p. 118-126.
- 66. Steel JW, Hennessy DR. 1999.** Influence of ruminal bypass on the pharmacokinetics and efficacy of benzimidazole anthelmintics in sheep. *Int J Parasitol* 29: 305-314.
- 67. Steers NJR, Rogan MT, Heath S. 2001.** *In vitro* susceptibility of hydatid cysts of *Echinococcus granulosus* to nitric oxide and the effect of the laminated layer on nitric oxide production. *Parasite Immunol* 23: 411-417.
- 68. Stettler M, Fink R, Walker M, Gottstein B, Geary TG, Rossignol JF, Hemphill A. 2003.** *In vitro* parasitocidal effect of nitazoxanide against *Echinococcus multilocularis* metacestodes. *Antimicrob Agents Ch* 47: 467-474.
- 69. Stettler M, Rossignol JF, Fink R, Walker M, Gottstein B, Merli M, Theurillat R, Thormann W, Dricot E, Segers R, Hemphill A. 2004.** Secondary and primary murine alveolar echinococcosis: combined albendazole/nitazoxanide chemotherapy exhibits profound anti-parasitic activity. *Int J Parasitol* 34: 615-624.
- 70. Sumano H, Ocampo L. 1997.** Farmacología veterinaria. 2ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana. p. 255-267.
- 71. Tizard IR. 2002.** Inmunología veterinaria. 6ª ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana. p. 303-318.
- 72. Urquhart GM, Armour J, Duncan JL, Dunn AM, Jennings FW. 2001.** Parasitología veterinaria. Zaragoza: Editorial Acribia p. 144-147.
- 73. Urrea-París MA, Moreno MJ, Casado N, Rodríguez-Caabeiro F. 2002.** Relationship between the efficacy of praziquantel treatment and the cystic

differentiation *in vivo* of *Echinococcus granulosus* metacestode. Parasitol Res 88: 26-31.

74. Venkatesan P. 1998. Albendazole. J Antimicrob Chemoth 41: 145-147.

75. Walker M, Rossignol JF, Torgerson P, Hemphill A. 2004. *In vitro* effects of nitazoxanide on *Echinococcus granulosus* protoscoleces and metacestodes. J Antimicrob Chemoth 54: 609-616.

76. White AC. 2004. Nitazoxanide: a new broad spectrum antiparasitic agent. Expert Rev Anti-infect Ther 2: 43-50.

77. Zhang W, Li J, McManus DP. 2003. Concepts in immunology and diagnosis of hydatid disease. Clin Microbiol Rev 16: 18-36.

IX. APÉNDICES

Apéndice 2. Hoja de registro de quistes hidatídicos examinados.

FICHA DE TRABAJO POR CADA OVINO (OJO: USAR UNA FICHA POR ORGANOS)

CODIGO: FECHA RESPONSABLE.....

ORGANO: PULMON ESTADO: POSITIVO N° QUISTES: PD PI HIG

HIGADO NEGATIVO

OTROS PARASITOS: *Dyctiocaulus* *Coenurus* *C. tenuicollis* *F. hepatica* *Tyranosoma*

TABLA DE EVALUACION DE QUISTES

0=no muestra
1=si muestra

0=no fértil
1=fértil

ID	LARGO (mm)	ANCHO (mm)	LIQUIDO (1)			FERTIL	VIAB %	APARIENCIA (2)			DNA	HIST	OBSERVACIONES
			NO	CLA	AMA			PUR	SANG	NOR			
1													
2													
3													
4													
5													
6													
7													
8													
9													
10													

(1): NO=ausencia de líquido; CLA=claro; OPA=opaco; AMA=amarillento; AMO=opaco; AMO=amarillento; PUR=purulento; SANG=sanguinolento
(2): NOR=normal; CALC=calcificado; DEG=degenerado; HEMO=hemorragico