

TRABAJOS ORIGINALES

Evaluación Clínica y Parasitológica del Tiabendazol en las Infecciones Helmínticas del Hombre***

EMIL KOTCHER, Sc.D.* ANTONIO PEÑA CHAVARRÍA, M.D., DR. P.H.*
RODRIGO ESQUIVEL R., M.Q.C.*
CECILIA LIZANO, M.Q.C.**

ESCUELA DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DEL ESTADO DE
LOUISIANA CENTRO INTERNACIONAL DE INVESTIGACION
Y ADIESTRAMIENTO MEDICO

HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS

— Y —

HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS**

SAN JOSE, COSTA RICA

Se ha demostrado que el 2-4' Tiazolil-Bencimidazol o Tiabendazol es muy efectivo contra una variedad de nemátodos intestinales del ganado ovino, porcino, caballo y bovino así como también contra nemátodos del perro.

Estos resultados satisfactorios asociados a su baja toxicidad cuando se le emplea en dosis de 50 mg. por kilogramo de peso corporal, le han valido su recomendación para ser usado contra nemátodos intestinales del hombre.

Este trabajo es una evaluación de la eficacia antihelmíntica del tiabendazol contra *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Ascaris lumbricoides* y *Trichuris trichiura*.

MATERIAL Y METODOS

- 1.—*Individuos tratados:* El grupo en estudio fue heterogéneo, formado por a) niños y adultos hospitalizados. b) reclusos en la Penitenciaría Central. c) niños y adultos residentes en una hacienda de café. Agrupados por edades, encontramos en el grupo, niños desde cuatro meses hasta adultos de setenta años; sin embargo el grupo de adultos comprende la mayoría. Estos individuos tenían infecciones mixtas compuestas de: *Necator americanus* o *Ancylostoma duodenale* (Aproximadamente en el 95% de las infecciones es *Necator americanus*), *Strongyloides stercoralis*, *Trichuris trichiura* y *Ascaris lumbricoides*. Estas infecciones eran de intensidad variable algunas de ellas severas.
- 2.—*Droga y Dosis:* a) base de Tiabendazol en forma de suspensión o de tabletas masticables. b) Pamoato de Tiabendazol en forma de tableta masticable.

Las dosis usadas para ambos preparados fue de 25 mg y 50 mg por

*** Esta investigación se realizó en parte con el auxilio del "Public Health Research Grant TW 00148" del "Office of International Research of the National Institute of Health" y en parte por un Grant del Merck, Sharp and Dohme Research Laboratories.

kilogramo de peso corporal en una sola dosis. Para control de la toxicidad se formó un grupo con reclusos de la Penitenciaría Central a los que se les administró placebo en forma de suspensión. Para la ingestión de la droga no se siguieron restricciones dietéticas, siendo administrada ésta usualmente después del desayuno sin usar laxantes. Se permitió a los individuos tratados llevar a cabo sus labores cotidianas en forma normal.

3.—*Parasitología:* Se realizaron conteos de huevos en las muestras fecales, utilizando una modificación al método de Stoll descrito en 1961, con el objeto de determinar la intensidad de la infección como relación al conteo de huevos por gramo de heces.

El método original de Stoll emplea un volumen de 56 cc de líquido diluyente y 4 cc de heces, la modificación consiste en el uso de 14 cc de líquido diluyente y 1 cc de heces.

Además de este método se empleó la técnica de concentración de eter formalina descrita por Ritchie en 1948. Se determinaron los niveles de infección de pre-tratamiento haciendo un promedio de los conteos de dos muestras recogidas con uno o dos días de intervalo. Después de recogida la segunda muestra fecal se administró el Tiabendazol. Diez o veinte días después se recogieron en días consecutivos dos muestras fecales, que fueron procesadas de la misma manera para evaluación de la efectividad de la terapia. En muchos casos los pacientes fueron controlados sistemáticamente por varias semanas después del tratamiento.

RESULTADOS:

El Cuadro 1 presenta los efectos conseguidos con una sola dosis de suspensión de Tiabendazol base, en las infecciones por *Necator* o *Ancylostoma*; *Ascaris*, *Trichuris* y *Strongyloides*. Los resultados están presentados como porcentajes de reducción del promedio de los conteos de pre-tratamiento, con relación a los conteos promedio de post-tratamiento. Cuando los promedios de post-tratamiento fueron de cero, hubo una reducción de 100%, estos casos se consideran como curas radicales. Esta clase de evaluación es necesaria, ya que la intensidad de las infecciones variaban de persona a persona, así como las especies de helmintos. La mayoría de los pacientes estudiados se encontraban parasitados con más de un helminto.

Con relación a la necatoriasis, la mayoría de las infecciones estudiadas eran ligeras (menos de 2000 huevos por gramo de heces), algunas solo demostrables por el método de concentración de eter formalina. Sin embargo en uno de los casos se encontró antes del tratamiento un conteo de huevos de 58.600 por gramo de heces.

La eficacia del Tiabendazol no pareció ser afectada por la intensidad de las infecciones, ya que las ligeras no respondieron más satisfactoriamente que las intensas.

Con relación a la ascariasis, en los individuos con conteos por debajo de 5000 huevos por gramo de heces, se obtuvo un alto porcentaje de curas radicales o bien una reducción muy marcada de los conteos de huevos. En ninguno de estos pacientes se observó aumento en el conteo de huevos promedio de post-tratamiento con relación a los pre-tratamiento.

En trichuriasis, 19 personas con conteos promedio de pre-tratamiento inferiores a 1000 huevos por gramo de heces fueron negativos después de éste. En 11 casos, los conteos promedio posteriores al tratamiento fueron más altos que los anteriores a éste.

Con relación a la estrogiloidiasis, se obtuvo un 94.3% de curas radicales con un sólo tratamiento. En los cinco casos en que no hubo erradicación del parásito con una sola dosis, una segunda dosis produjo cura radical.

En el Cuadro 2, se presentan los valores comparativos de la eficacia antihelmíntica de una sola dosis de base y de pamoato de Tiabendazol usados en dos concentraciones diferentes. Aparentemente no hay diferencias apreciables en la eficacia antihelmíntica de ambos preparados, ni en los niveles de Tiabendazol usados.

El Cuadro 3 presenta las reacciones tóxicas experimentadas por los adultos estudiados que recibieron base o pamoato de Tiabendazol así como el placebo en suspensión. El síntoma más frecuente fue el mareo, que se manifestó en el 80% de los casos en que se ingirió base de Tiabendazol en suspensión y en más del 50% en aquellos que recibieron base o pamoato en forma de tabletas mastigables. Casi el 50% de los pacientes que ingirieron placebo, reportaron también mareos.

Aparentemente la dosis de 25 mg por kilogramo de peso es tan tóxica como la de 50 mg por kilogramo. No se observan tampoco diferencias significativas en la toxicidad entre la base y el pamoato de Tiabendazol. Todas las reacciones fueron de carácter transitorio.

En todos los casos, la droga fue administrada después de un desayuno ligero de café negro y pan.

DISCUSION:

Con base a los resultados obtenidos en esta investigación, podemos afirmar que el Tiabendazol en forma de base o de pamoato, tiene una acción antihelmíntica considerable contra dos nemátodos parásitos de los humanos. Esta droga es particularmente efectiva contra *Strongyloides stercoralis*, que es considerado por Frye (1963) como el nemátodo más importante de los que infectan el intestino delgado.

La efectividad de Tiabendazol en nuestra experiencia corroboran los resultados obtenidos por Botero en 1964, Ferraz et al, en 1963, Franz en 1963 y Vilela et al en 1962, los cuales reportan más de un 90% de curas radicales. Porcentajes menores del 90% han sido reportados por Da Silva et al en 1963 y Croce et al en 1963. Sin embargo estos autores admiten la posibilidad de reinfección en algunos de sus pacientes.

La acción antihelmíntica del Tiabendazol contra *Ascaris lumbricoides* fue muy alta con 75.4% de curas radicales. Estos resultados son similares a los obtenidos por Escobar en 1963. Otros investigadores reportan porcentajes menores de curas radicales tales como: Huang y Brown en 1963 que reportan un 35.0%, Vilela et al en 1962, 20%, Ferraz et al en 1963, 58% y Salunkhe et al en 1964 obtienen curas radicales en el 64% cuando usan 1.25 gramos de Tiabendazol y 54% con dosis de 2.5 gramos. Estas discrepancias tan considerables necesitan ser investigadas para determinar qué otros factores además de las diferentes dosis y esquemas de tratamiento pueden haber influido en los resultados.

En otro estudio realizado en Costa Rica (Datos no publicados) se usó hexa-hidrato de Piperazina contra *Ascaris lumbricoides*, en 220 individuos de todas las edades infectados con este helminto. El tratamiento se administró en una sola dosis de 1 a 3 gramos según el peso corporal. Tal régimen de tratamiento produjo un 76.4% de curas radicales. Comparativamente el Tiabendazol parece ser tan efectivo como la Piperazina en la erradicación de este helminto, además hay que considerar que Komiya y Kutzumi en 1963, reportan que el Tiabendazol tiene un efecto ovicida sobre los huevecillos de *Ascaris*.

Huang y Brown en 1963, en un estudio realizado en Taiwan, encuentran que el Tiabendazol no es efectivo en la cura radical de las infecciones con *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, pero obtuvieron reducciones de los conteos de huevos en heces en un 53.7% de los casos. Escobar en 1963 reporta curas radicales en el 79% de los casos infectados con *Necator americanus*. Salunkhe et al en 1964, reportan curas radicales en el 6% de los individuos infectados con *A. duodenale* cuando usa una sola dosis de 1.25 gramos y de 39% en aquellos casos que recibieron una dosis de 2.5 gramos.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican que hay reducciones en el conteo total de huevos en heces en muchos de los individuos tratados, pero que este fenómeno no es consistente, como es evidente en los Cuadros 2 y 3.

El pamoato de Tiabendazol fue usado, por ser su absorción menor en el intestino y asumiendo que una concentración mayor de la droga en la luz intestinal, podría hacer de ésta un antihelmíntico más eficaz. Esto no pudo ser probado, ya que la eficacia del pamoato no fue superior a la de la base. La dosis de 50 mg produjo curas radicales discretamente superiores a las obtenidas con la de 25 mg por kilogramo de peso corporal.

Con relación a las reacciones tóxicas, parece haber muy poca diferencia entre la base y el pamoato, a pesar del hecho de que el pamoato se absorbe menos. Con excepción de la gastralgia y las náuseas, el porcentaje de reacciones tóxicas fue muy similar con las dosis de 25 mg y 50 mg por Kg. de peso corporal.

La erradicación de las infecciones helmínticas por medio de la quimioterapia, ha sido uno de los objetivos de algunas autoridades en salud pública; los altos porcentajes de curas radicales obtenidos con el Tiabendazol contra *Strongyloides stercoralis* y *Ascaris lumbricoides*, hacen de esta droga una verdadera promesa para la erradicación de estas infecciones.

S U M A R I O

- 1.—Una sola dosis de 50 mg por Kg. de peso de Tiabendazol en forma de base o de pamoato, fue efectiva en la erradicación de *Strongyloides stercoralis* en el 95% de un grupo de adultos y niños tratados. Un segundo tratamiento en los casos resistentes, produjo cura radical en todos ellos.
- 2.—Una sola dosis de base o de pamoato de Tiabendazol en dosis de 50 mg por Kg. de peso, produjo curas radicales en el 75% de los individuos infectados con *Ascaris lumbricoides*, porcentajes comparables a los obtenidos con compuestos de Piperazina.
- 3.—La medicación con Tiabendazol produjo reducciones en el conteo de huevos en algunos individuos infectados con *Necator americanus*, pero tales resultados no fueron consistentes en una serie apreciable de individuos y pueden más bien representar una reducción fortuita.
La droga prácticamente no tuvo efecto contra *Trichuris trichiura*.
- 4.—Las reacciones tóxicas (mareo, náusea, vómito, etc.) no fueron tan severas como para contraindicar el uso del tiabendazol en pacientes hospitalizados. En personas no hospitalizadas, se considera conveniente administrar la droga después de las horas de trabajo.

S U M M A R Y

- 1.—A single dose of thiabendazole base or pamoate at 50 mg per kg body weight was found to eradicate *Strongyloides stercoralis* in 95% of adults and children. One-dose treated failures were cured of their infection by a second dose.
- 2.—One dose of thiabendazole base or pamoate at 50 mg per kg body weight effected radical cures in 75% of individuals infected with *Ascaris lumbricoides*, a rate comparable to that obtained with piperazine preparations.
- 3.—Thiabendazole medication resulted in fecal egg count reductions in some individuals infected with *Necator americanus*, but such results were not consistent in an appreciable series of individuals, and may represent a fortuitous reduction. The drug showed practically no effect against *Trichuris trichiura*.
- 4.—The toxic reactions (dizziness, nausea, vomiting, etc.) were not as severe as to preclude its use on hospital patients. With nonhospitalized persons it would be well to administer the drug after work hours.

C U A D R O 1

Efecto de la base de Tiabendazol (50 mg/kg de peso) sobre los conteos de huevos en infecciones por Necator, Ascaris, Trichuris y Strongyloides

Nº de Tratados	170		61		149		89	
Porcentaje de Reducción	Necator		Ascaris*		Trichuris		Strongyloides**	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
100	40	23.5	46	75.4	19	12.8	84	94.3
51-99	64	37.6	12	19.7	49	32.9	0	0
1-50	21	12.3	0	0.0	29	19.5	0	0
0	45	26.5	3	4.9	52	34.8	5	5.7

* Aquellos individuos en los que se consignó porcentajes muy altos de reducción en los conteos de huevos o bien curas radicales, tenían conteos que variaron desde 100 hasta 3500 huevos por gramo de heces.

** En los cinco casos en que no se logró cura radical con una sola dosis, una segunda produjo cura radical en todos ellos.

C U A D R O 2

Efecto del Tiabendazol base y Pamoato en tabletas en dosis única y en dos concentraciones sobre Necator americanus, Trichuris trichiura y Strongyloides stercoralis

Dosis	Necator						Ascaris						Trichuris						Strongyloides	
	TB Base			TB Pamoato			TB Base			TB Pamoato			TB Base			TB Pamoato			TB Base	TB Pamoato
	Huevos por gm.*		Pre	Huevos por gm.		Pts.														
	Pre Rx	Post Rx	C/T**	Pre Rx	Post Rx	C/T														
50mg/kg	16.9	6.1	0/11	32.5	27.9	0/18	17.7	1.3	2/4	44.8	2.2	2/6	6.9	5.1	3/13	10.1	17.6	3/21	2/3	3/3
25mg/kg	53.1	14.4	5/23	45.3	16.6	6/22	18.1	0	7/7	6.9	0.1	4/5	20.7	14.2	1/25	16.0	6.7	7/23	5/5	4/4

** Pts C/T = pacientes curados/tratados.

CUADRO 3
Reacciones tóxicas a varias concentraciones de Tiabendazol base o Pamoato

Reacción	Suspensión				Tabletas Masticables							
	TB Base		Placebo		TB Base		TB Pamoato		TB Base		TB Pamoato	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Dosis	50mg/kg	—	—	—	25mg/kg	50mg/kg	25mg/kg	50mg/kg	25mg/kg	50mg/kg	25mg/kg	50mg/kg
Nº Tratado	156	11	16	28	24	27						
Marco	126	80.7	5	45.4	9	56.2	16	57.1	11	45.8	16	55.5
Náusea	14	8.9	0	—	1	6.2	7	25.0	0	—	6	22.2
Vómito	20	12.8	0	—	2	6.2	0	—	1	4.1	4	14.8
Diarrea	3	1.5	0	—	2	12.5	1	3.5	7	29.1	6	22.2
Cefalea	27	10.8	0	—	0	12.5	4	14.2	2	8.2	3	11.1
Gastralgia	5	3.2	0	—	1	—	1	3.5	0	—	2	7.4
Ninguna	24	15.3	6	54.6	5	31.2	8	28.5	6	25.0	6	22.2

BIBLIOGRAFIA

1. BOTERO, D.
Report on Clinical Investigations with Thiabendazole (MK-360). *Tribuna Médica*, 3:1-8. 1963.
2. CROCE, J., CAMPOS, R., NETTO, V. A., DE AVILA PIRES, C. S., CASTRO, A. C. M., LAURENTI, R., AND ALBUQUERQUE, F. J. M. Tratamiento de estrogiloidiase pelo tiabendazol. *Rev. Inst. Med. trop. Sao Paulo* 5:194-197. 1963.
3. DA SILVA, J. R., L. C., DE CARVALHO, H. T., AND LOPEZ, P. F. A.
Tratamento de estrogiloidiase. Resultados preliminares do ensaio com um novo antihelmintico, o Tiabendazol. *O Hospital* 63:1247-1264. 1963.
4. FERRAZ, W. G., CABECA, M., SARRA, C. AND GUINARAES, R. X.
Tratamento de estrogiloidiase e da ascariadiase com Thiabendazol. *O. Hospital* 64:109-116. 1963.
5. FRANZ, K. H.
Clinical Trials with Thiabendazole Against Human Strongyloidiasis. *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.* 12(2):211-214. 1963.
6. FRYE, W. W.
Parasitism of the Small Bowel. *J. A. M. A.* 183(5):368-370. 1963.
7. HUANG, W. H. AND BROWN, H. W.
The Efficacy of Thiabendazole Against Hookworm and *Ascaris* of Man. *J. Parasitol.* 49(6):1014-1018. 1963.
8. KOMIYA, Y. AND KUTZUMY, H.
The ovicidal effect of thiabendazole on *Ascaris* eggs *in vitro*. *W. H. O. Rpt., Expert Committee on Helminthiasis*, 29 VII 1963. 1963.
9. RITCHIE, L. S.
An ether sedimentation technique for routine stool examinations. *Bull. U. S. Army Med. Dept.* 8:326. 1948.
10. SALUNKE, D. S., GAINTONDE, B. B., AND VAKIL, B. J.
Clinical Evaluation of a New Anthelmintic - Thiabendazole (2-(4' - Thiazolyl)-Benzimidazole). *Amer. J. Trop. Med. and Hyg.* 13(3):412-416. 1964.
11. STOLL, N. R.
Dilution egg counting for hookworm, *Ascaris*, *Trichuris*, etc. *World Health Organization Mimeograph Rpt.* 7 p. 1961.
12. VILELA, M. DE P., RODRÍGUEZ, L. D., CAPELL, J. I., BRANDAO, J. A., MARTIRAN, I. AND ZUCATO, M.
O emprego de Tiabendazol no tratamento de estrogiloidiase e de cutras parasitoses humanas. *O. Hospital* 62:691-710. 1962.